

دكتور منير على الجنزورى

الجينات وبيولوجيا الأمـراض الوراثيـة

الكروموسومات البشرية مبينا عليها مواقع جينات بعض الأمراض الوراثية

CHROMOSOME PAIRS

X Y 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

تضخم عضلى (طراز دوتشين وبيكر)
Muscular Dystrophy

Adrenoleukodystrophy
اضطراب عقلى وسلوكى وفشل غدة الكظر

مرض جوتشر
سببه نقص
انزيم B-glucosidase

السرطان العائلى القولون
Familial Colon Cancer

هيموفيليا

Neurofibromatosis (Type 2)
ورم بالأعصاب السمعية والأنسجة المحيطة بالمخ

تفسخ تدريجى لشبكية العين
Retinitis Pigmentosa

مرض داون
(٣ كروموسومات من الكروموسوم رقم ٢١)

مرض هنتنجتون
(خلل فى الجهاز العصبى)

تفسخ عصبى قاتل
Amylotropic Lateral Sclerosis

نمو عائلى غير طبيعى
فى نسيج القولون
قد يؤدى إلى سرطان
Colon Familial
Polyposis

نقص إنزيم
Adenosine deaminase (ADA)

زيادة غير عادية
لامتصاص الحديد
Hemochromatosis

الزيادة العائلية للكوليسترول فى الدم
Familial Hypercholesterolemia

فقد القدرة على التحكم فى
العضلات الإرادية
يرجع إلى تلف فى أعصاب المخ
والحبل الشوكى
Spinocerebeller Ataxia

ضمور عضلى
Myotonic Dystrophy

التليف الحوصلى
(مخاط يملأ الرئة)
Cystic Fibrosis

زيادة الأميلويدات فى الأنسجة
Amyloidosis

Multiple Exostoses
خلل فى الغضاريف والعظام

سرطان الثدى
Breast Cancer

ورم بالجلد
Malignant Melangma

مرض تعدد الحويصلات بالكلى
Polycystic Kidney Disease
يؤدى إلى تضخم الكلى والفشل الكلوى

ورم فى الغدد الصم (طراز ٢)
Multiple Endocine Neoplasma (Type 2)

مرض تاى – ساكس
Tay - Sachs Disease
مرض قاتل يشمل خلل فى التحولات
الغذائية للدهون

أنيميا منجلية
Sickle Cell Anaemia

مرض الزهايمر
Alzheimer Disease
خلل فى الجهاز العصبى

ورم فى شبكية العين
Retinoblastoma

فينيل كيتون يوريا
Phenylketonuria
خلل فى التحولات الغذائية قد يؤدى
إلى تخلف عقلى

دار المعارف

الجينات وبيولوجيا الأمـراض الوراثيـة

تأليف

الدكتور منير على الجنزورى

أستاذ بيولوجيا الخلية

كلية العلوم - جامعة عين شمس



دار المعارف



تصميم الغلاف:
الفنان : شـريف رضـا

الناشر : دار المعارف - ١١١٩ كورنيش النيل - القاهرة - ج . م . ع
هاتف: ٢٥٧٧٧٠٧٧ - فاكس: ٢٥٧٤٤٩٩٩ *E-mail: maaref@idsc.net.eg*

مقدمة

حققت العلوم البيولوجية ثورة فى المعلومات منذ بداية النصف الثانى من القرن العشرين انعكست على كثير من التطبيقات الزراعية والطبية. وتلقى الأمراض الوراثية عظيم الاهتمام فى المجتمع الطبى ولدى المثقفين والعموم على السواء لما تسببه من تأثير سلبى على المصاب وأسرته وأيضا على المجتمع وكذلك للانطباع العام باستحالة علاجها. وقد فتحت الإنجازات العلمية الحديثة فى مجال الجينوم البشرى والجينات البشرية أبواب الأمل أمام التعامل مع الأمراض الوراثية التى تصيب الإنسان للتخفيف من آثارها السلبية. وقد أدى تفهم آلية عمل الجينات إلى تقدم واضح فى مجال كشف العلاقة بين المادة الوراثية والمرض الوراثى، كما أدى التقدم فى التقنيات المعملية - والتى سنشير إلى بعضها فى الفصل الخامس - إلى تقدم فى طرق تشخيص الأمراض الوراثية، وقد ساعدت بحوث الجينات على انطلاق تقنية (العلاج بالجينات)[1] لعدد محدود من الأمراض الوراثية وحقق بعضها النجاح، ولكن لازال الطريق طويلا حتى يمكن السيطرة على هذه الأمراض التى كثير ما أشاعت اليأس والقنوط بين الأسر. وقد يرث الطفل المرض الوراثى عن أبويه أو عن أحدهما أو عن أجداده، كما قد ينشأ المرض عن طفرة فى المادة الوراثية للطفل ذاته تسبب له مرضا وراثيا لم يظهر قط فى أى من أقاربه.. وسوف يتناول الفصل الثالث من هذا الكتاب الطرز المختلفة من الطفرات وآليات حدوثها وتداعياتها.

ويهدف هذا الكتاب إلى نشر الثقافة العلمية فى هذا المجال آملاً أن يجد فيه القارئ العادى والمهتمون بالعلوم البيولوجية النفع والفائدة. كما يستهدف الكتاب نشر ثقافة العمل على الحد من شيوع الأمراض الوراثية كلما أمكن ذلك.

إن المعايير التى حكمت هذا الكتاب هى أن يكون باللغة العربية بشكل أساسى وبمنهج متدرج متكامل وفق أحدث المعلومات العلمية وبلغة علمية سليمة ودقيقة وميسرة مع الحرص على عرض الأسس العلمية لطرز الخلل التى تقف خلف الأمراض الوراثية.

ويعتبر (فيكتور مكوسك)*Victor Mckusick* (شكل ١) الأستاذ بجامعة جونز هوبكنز *John Hopkins University* مؤسس علم الوراثة الطبية *medical genetics*. ولنا أن ندرك قدر النمو المتسارع لمعلوماتنا حول الأمراض الوراثية التى تصيب الإنسان إذا علمنا أن (مكوسك) قام فى عام ١٩٦٦ بحصر هذه الأمراض فى كتاب ألفه بعنوان *Mendelian Inheritance in Man*، بلغ عددها حوالى ١٥٠٠ مرض. وفى الطبعة الحادية عشرة لهذا الكتاب ارتفع رقم الحصر حتى وصل إلى حوالى تسعة آلاف مرض. ومما يذكر أن (مكوسك) حصل على جائزة (مؤسسة لاسكر) *Lasker Foundation* فى عام ١٩٩٧.



(شكل ١)
(فيكتور مكوسك)
مؤسس علم الوراثة الطبية

ويحفظ لنا سجل علاج الأمراض الوراثية مأساة الطفل ديفيد *David* ومأساة الشاب جيسى جلسنجر *Jesse Gelsinger*. أما الطفل (ديفيد) فقد ولد فى عام ١٩٧١ مصابًا بخلل فى جين معين يؤدى إلى نقص فى إنزيم اسمه أدينوزين دى أمينيز *adenosine deaminase* يؤدى إلى فشل فى الجهاز المناعى مما جعل الطفل

(١) راجع كتاب (العلاج بالجينات) وكتاب (نحن والعلوم البيولوجية فى مطلع القرن الحادى والعشرين) للمؤلف - إصدار دار المعارف.



(شكل ٢) الطفل ديفيد المصاب بالمرض المناعى SCID داخل عباءة بلاستيكية قبل وفاته

(ديفيد) فريسة للميكروبات ويعرف هذا المرض باسم نقص المناعة المركب الشديد (Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID واضطر الأطباء إزاء ذلك إلى حفظ (ديفيد) داخل عباءة بلاستيكية ذات هواء معقم (شكل ٢). وفى محاولة جريئة من الأطباء قاموا فى عام ١٩٨٣ بنقل نخاع عظم له من أخته استهدافا لجعل جسمه يكون خلايا مناعية سليمة. إلا أن القدر لم يمهله حيث أصيب (ديفيد) بسرطان الدم قبل أن ينشط جهازه المناعة مما أودى بحياته فى عام ١٩٨٤.

وتجرى الأيام وتتوالى بحوث العلماء وتثمر عما يعرف باسم العلاج بالجينات. ونأتى إلى قصة الشاب (جيسى جلسنجر) (شكل٣) الذى كان يعيش فى أريزونا بالولايات المتحدة الأمريكية، فقد كان هذا الشاب يعانى من خلل فى أحد جيناته أدى إلى نقص إنزيم اسمه (أورنيثين ترانس كارب أميليز) *ornithine transcarbamylase* وفى معهد العلاج الجينى البشرى *Institute for Human Gene Therapy* بجامعة بنسلفانيا قام العلماء بتجربة العلاج بالجينات على هذا الشاب إلا أن الشاب توفى بعد أربعة أيام من معالجته بهذه التقنية! وكان ذلك فى خريف عام ١٩٩٩. وقد هزت هذه الحادثة الأوساط العلمية والطبية فى الولايات المتحدة.



(شكل ٣) الشاب (جيسى جلسنجر) توفى بعد علاج جيناته فى عام ١٩٩٩

إلا أن تاريخ علاج الأمراض الوراثية يسجل لنا ماحدث عند ظهر يوم ١٤ سبتمبر ١٩٩٠ عندما نجحت أول تجربة للعلاج بالجينات لطفلة فى الولايات المتحدة الأمريكية عمرها أربع سنوات وتدعى (أشانتى دى سيلفا) *Ashanti de Silva* كانت مصابة بمرض الطفل ديفيد الذى سبقت الإشارة إليه. وقد أجريت التجربة بنجاح مرة ثانية فى مطلع عام ١٩٩١ على طفلة عمرها ٩ سنوات مصابة بالمرض نفسه وتدعى سنثيا *Cynthia* (شكل ٤).



(شكل ٤) الطفلتان أشانتى وسنثيا بعد نجاح علاج جيناتيهما فى عامى ١٩٩٠ ، ١٩٩١

وفى أبريل عام ٢٠٠٠ أعلن فى فرنسا عن نجاح العلاج بالجينات لطفلين عمرهما ٨ ، ١١ شهرا بطراز معين من المرض المعروف باسم نقص المناعة المركب الشديد *Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID)* الذى سبقت الاشارة إليه.

وكان الاهتمام بالكشف عن جينوم عدد من الكائنات قد حقق أول انجازاته فى عام ١٩٧٧، واستمر هذا الاتجاه مع عدد من الكائنات منها الإنسان.. وكان من ضمن أهداف هذه الدراسات المتعلقة بالجينوم حماية الانسان من بعض الأمراض الناتجة عن الاصابة بالكائنات المرضة من فيروسات وبكتيريا وديدان وكذا التحكم فى الجينات البشرية التى تسبب للإنسان أمراضا وراثية.

ومما يذكر أن التجمع الدولى للكشف عن تتابعات الجينوم البشرى *Interernational Human Genome Sequencing Consortium* قام بنشر النتائج المبدئية للمشروع فى العدد ٤٠٩ من مجلة *Nature* على الصفحات من ٨٦٠ - ٩٢١.

كمـا قام العالم الشـهير كريج فنتر .Venter J. C وزملاؤه بنشـر التتابع الذى توصلوا إليـه فى العدد ٢٩١ من مجلة Science على الصفحات من ١٣٠٤ – ١٣٥١.

وقد شهد يوم الاثنين ٢٦ يونيو ٢٠٠٠ حدثا تاريخيا حيث أعلن الرئيس الأمريكي بيل كلينتون من مقره في البيت الأبيض، وتوني بلير رئيس الوزراء البريطاني من مقره في (١٠) داونتج ستريت عبر الأقمار الصناعية التوصل إلى كشف الجينوم البشرى.

ويوضـح الجدول الآتى أسماء[٢] عدد من الكائنات التى تم الكشـف عن جينوم كل منها وحجم الجينوم فى كل منها وسنة الكشف.

Genome sequenced	Year	Genome Size	Comment
BacteriophageΦX174	1977	5.38 kb	
Plasmid pBR322	1979	4.3 kb	First plasmid sequenced
Bacteriophage λ	1982	48.3 kb	
Epstein-Barr virus	1984	172 kb	
Yeast chromosome III	1992	315 kb	First chromosome sequenced
Haemophilus influenzae	1995	1.8 Mb	First genome of cellular organism sequenced
Saccharomyces cerevisiae	1996	12 Mb	First eukaryotic genome sequenced
Ceanorhabditis elegans	1998	97 Mb	First gemome of multicellular organism sequenced
Drosophila melanogaster	2000	165 Mb	
Arabidopsis thaliana	2000	125 Mb	First plant genome sequenced
Homo sapiens	2001	3000 Mb	First mammalian genome sequenced
Rice *(Oryza sativa)*	2002	430 Mb	First crop genome sequenced
Pufferfish *(Fugu rubripes)*	2002	400 Mb	Smallest known vertebrate genome
Mouse *(Mus musculus)*	2002 /3	2700 Mb	Closest model organism to man

ومنذ الكشـف عن الجينوم البشـرى والآمال معقودة على أن تسـاعد الدراسات على الجينات البشرية فى مزيد من التعرف على الجينات المرتبطة بالأمراض الوراثية تمهيداً لاتخاذ طرق العلاج والوقاية الناجعة.

وكان قد صدر فى عام ١٩٩٧ مطبوعة عن المركز الاقليمي لهيئة الصحة العالمية بالاسكندرية بعنوان (تعامل المجتمعات مع طرز الخلل الوراثية والخلقية) ***Community Control of Genetic and Congenital Disorders*** تأليف ***Alwan A. and Modell,B.*** ، كذلك نشـر هذان المؤلفان بحثا فى عام ٢٠٠٣ فى العدد الرابع لمجلة ***Nature Review genetics*** علـى الصفحات ٦١ – ٦٨ بعنوان (توصيات حول إدخـال الخدمات الوراثية فى الدول النامية) ***Recommendations for Introducing Genetics Services in Developing Countries.***

وقـد أصدرت مطبعة جامعة أكسـفورد فى نيويـورك كتابا فى عام ١٩٩٧ عن (الاضطرابـات الوراثية بين التجمعات السـكانية العربية) ***Genetic Disorders Among Arab Populations*** قام بتحريره ***Teebi,A.S.and Farag,T.I.***.

وفى العدد رقم٦٠ لعام٢٠٠١ من المجلة العلمية***Clinical Genetic*** على الصفحات٨٩ – ٩٨ نشر ***Bittles, A.H.*** بحثا عن (زواج الأقارب وتداعياته الوراثية الإكلينيكية) ***Consanguinity and its Relevance to Clinical Genetics.***

وتلقـى الأمراض الوراثية اهتماما كبيرا لدى الجهات الطبية والبحثية فى مصر، أذكر من ذلك المؤتمر الدولى الذى أقامتـه وحـدة الوراثة البشـرية فى طب عين شمس فى الفترة من ٣٠ مارس إلى ٤ أبريل عام ١٩٧٨ وشـارك فيه عدد

(٢) الاسم العلمى للكائن الحى يتكون من كلمتين الأولى هى اسم الجنس والثانية هى اسم النوع، وهما تكتبان بحروف إيتالية مائلة، على أن يكتب أول حرف من اسم الجنس ***capital*** وباقى الحروف ***small*** .

كبير من علماء الولايات المتحدة الأمريكية وبريطانيا وفرنسا والنرويج وإيطاليا والمكسيك والسويد وأستراليا واليونان واليابان وبلجيكا وصدر عنه ثلاثة مجلدات ضخمة. كذلك أذكر الندوة التى أقامتها شعبة الوراثة البشرية فى المركز القومى للبحوث فى ٥ مارس ٢٠٠٥ حول الأمراض الوراثية فى مصر.

وقد خصص الفصل السادس من هذا الكتاب لعرض الأسس العلمية لعدد من الطرز المختلفة من الأمراض الوراثية التى قد تصيب الإنسان وآليات حدوث هذه الأمراض. وقد وجدت أن الأمر يستلزم فى البداية التعريف بالمادة الوراثية. ومن هنا فقد خصصت الفصلين الأول والثانى كتمهيد منطقى يلقى الضوء على طبيعة المادة الوراثية وآلية توريثها من الآباء إلى الأبناء، وتم تخصيص الفصل الخامس - كما سبق القول - للتعريف بالطرق المعملية رفيعة المستوى التى يتم بها التعامل مع المادة الوراثية فى المعامل لتحقيق أهداف تطبيقية معينة، أما الفصل الرابع فقد خصص لأحد التراكيب الخلوية الهامة - وهى الميتوكوندريا - للتعريف بكيفية أدائها لوظيفتها من الناحية البيوكيميائية وكذا للتعريف بمادتها الوراثية التى تؤدى وظائف هامة خاصة أن الميتوكوندريا هى التركيب الخلوى الوحيد - عدا النواة بالطبع - الذى يحتوى على مادة الوراثة ، كما إنها هى مولدة الطاقة اللازمة للعمليات الحيوية بالجسم.

وقد زود الكتاب فى عدد محدود من موضوعاته بجداول تشتمل على مصطلحات علمية بالإنجليزية لمن يريد الاستزادة، ولم تجر ترجمة لها تخوفا من ألا تعطى الترجمة الدلالة العلمية المناظرة.

ومن المؤكد أن توفير الوسائل العملية لتطبيق الطرق الحديثة التى تساعد على تشخيص الأمراض الوراثية، وكذا اتخاذ وسائل منع شيوع هذه الأمراض، بالإضافة إلى أساليب التعامل مع الحالات المرضية هى محاور ضرورية فى تناول مشكلة الأمراض الوراثية. وسوف يتناول الفصل السابع من هذا الكتاب بعضا من هذه المحاور.

دكتور منير على الجنزورى

الفصل الأول

الكروموسومات والمادة الوراثية

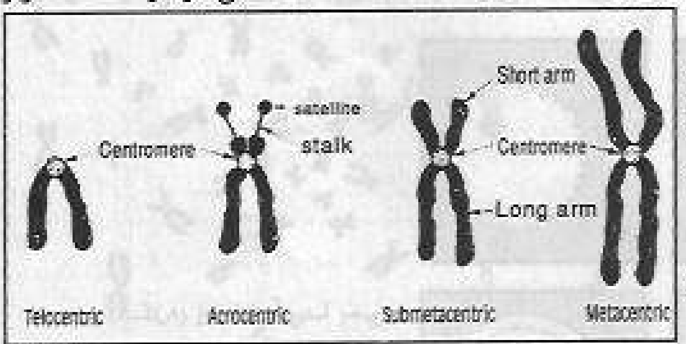
توجد خلايانا على نمطين هما الخلايا الجسمية المكونة لأعضاء الجسم مثل خلايا الجلد أو خلايا الكبد أو خلايا الدم البيضاء، ونمط آخر من الخلايا هو الخلايا التناسلية ويقصد بها الحيوانات المنوية والبويضات. وتتكون الطرز المختلفة من الخلايا من مادة البروتوبلازم Protoplasm وتحاط الخلية بغشاء خلوى Cell membrane. ويوضح شكل (٥أ، ٥ب ملون) رسمًا لخلية جسمية. وتحتوى الخلية على جسم محدد كروى الشكل تقريبا هو «النواة» التى تحتوى على مادة الكروموسومات التى تتكون أساسا من المادة الوراثية DNA. وتحاط النواة بالسيتوبلازم الذى يحتوى على عدد من العضيات والمكونات منها الميتوكوندريا.

(شكل ٥ أ) قطاع فى خلية كما تبدو بالمجهر الالكترونى

وتحتوى كل خلية – ما عدا خلايا الدم الحمراء الناضجة – على المادة الوراثية فى صورة أجسام عصوية الشكل هى الكروموسومات. وتظهر هذه الكروموسومات كأوضح ما يكون أثناء عملية الانقسام الخلوى. أما الخلية فى المرحلة ما بين الانقسامات المتتالية لها فتوصف بأنها فى المرحلة البينية Interphase، وفيها يختفى الشكل العصوى للكروموسومات، حيث تتفكك مادتها لتكون خيوطا رفيعة، وتكون مادة الكروموسومات فى هذه الحالة جسما كروى الشكل فى الأغلب، يحاط بغشاءين ويعرف باسم النواة Nucleus. ومن الناحية الكيميائية تتكون مادة الكروموسوم من الحمض النووى DNA، ومن مواد بروتينية هستونية Histones بالإضافة إلى بروتينات غير هستونية non-histone proteins

ويتميز كل كائن حى بعدد ثابت من الكروموسومات فى خلاياه الجسمية وأشكال ثابتة مميزة لهذه الكروموسومات. وعدد الكروموسومات فى الخلايا الجسمية للإنسان هو ٤٦، وتتراوح أطوالها بين ٤، ٦ ميكرومتر.

وعند تكاثر الخلايا الجسمية فإن مادة الكروموسومات بها تتضاعف قبيل الانقسام حتى تضمن أن كل خلية من الخليتين الناتجتين عن الانقسام ستحتوى على عدد الكروموسومات المميز والثابت لهذا الكائن الحى. ويعرف هذا الطراز من الانقسام بأنه انقسام غير مباشر *mitosis*.



(شكل ٦) طرز الكروموسومات حسب موقع السنترومير الذى يربط كروماتيدى كل كروموسوم. الطراز المعروف باسم Telocentric لايوجد فى خلايا الإنسان. لاحظ أن الكروموسوم من الطراز المعروف باسم Acrocentric ويوجد عند ناحية الذراع القصير لكل كروماتيد جسم كروى صغير يعرف باسم Satellite ويرتبط به عن طريق خيط رفيع.

ويوضح الفحص المجهرى أن كل كروموسوم يتكون من جسمين عصويين متوازيين بجانب بعضهما يسمى كل منهما «كروماتيد» *chromatid*، ويتصل كروماتيدى كل كروموسوم عند نقطة تعرف باسم سنترومير centromere.

ويمكن تصنيف الكروموسومات على حسب موقع السنترومير إلى أربعة طرز (شكل ٦):

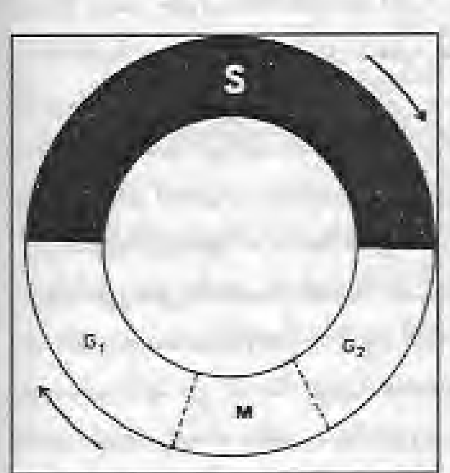
– كروموسوم متساوى الذراعين metacentric، وفيه يكون السنترومير عند المركز وبذلك يكون ذراعا الكروموسوم متساويين.

ـ كروموسوم غير متساوى الذراعين Submetcentric، وفيه يكون السنترومير أقرب إلى أحد طرفيه من الطرف الآخر، وبذلك يكون ذراعا الكروموسوم غير متساويين.

– كروموسوم قمى السنترومير acrocentric، وفيه يكون السنترومير قريبًا جدا من أحد طرفيه، وقد يرتبط هذا الطرف بجسم كروى صغير يعرف باسم النجم Satellite وذلك عن طريق خيط رقيع يعرف باسم Stalk.

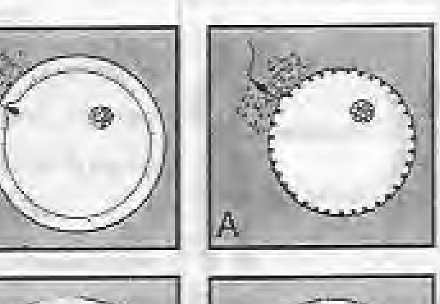
– كروموسوم ذيلى السنترومير Telocentric وفيه يكون السنترومير عند طرف الكروموسوم. ولايوجد هذا النمط فى كروموسومات الإنسان.

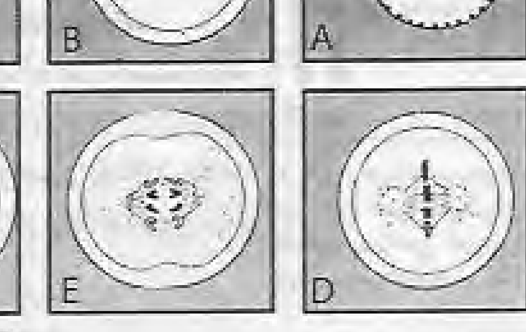
وفى الواقع فإن الخلية الجسمية تمر بدورات توصف كل منها بأنها دورة خلوية Cell Cycle (شكل٧). وتنقسم كل دورة إلى فترة يتم فيها الانقسام الخلوى غير المباشر Mitosis وفترة بينيه Interphase. ويلاحظ أن الخليتين الناتجتين توًا من الانقســام يكون فيها كل كروموســوم مكونًا من كروماتيد واحد. وتنقسم الفترة البينية إلى ثلاث مراحل، يرمز للمرحلة التى تعقب الانقسام مباشرة G_1، والتالية لها S، والأخيرة G_2. وفى المرحلة S تضاعف مادة الكروموسوم نفسها. لينتهى الأمر بأن يصبح كل كروموســوم مكونا من كروماتيدين، وبذلك يكون كل كروموســوم فى المرحلة G_2 مكونا من كروماتيدين، ثم تدخل الخلية إلى الانقسام مرة أخرى. وبالطبع يختلف طول الزمن الذى تستغرقه الدورّة الخلوية حسب طرز الخلايا، كما أن هناك خلايا تخرج من الدورة الخلوية بعد نضوجها ولاتنقســم بعد ذلك مثل الخلايا العصبية.



(شكل٧) رسم يوضح الدورة الخلوية. فى المرحلة M من عمر الخلية يجرى الانقسام الخلوى حيث تتوزع فيه المادة الوراثية بين الخليتين الناتجتين، وبذا فإن كل كروموسوم فى الفترة G_1 يتكون من كروماتيد واحد. وفى الفترة S من عمر الخليـة يتم مضاعفة المادة الوراثية بكل من الخليتين الناتجتين ليصبح كل كروموسوم مكونا من كروماتيدين، وبذا فإن الخلية فـى الفترة G_2 من عمرها يكون فيها كل كروموسوم مكونا من كروماتيدين

أما الخلايا التى تنقسم لتعطى خلايا تناسلية، فإنها تنقسم بالانقسام الاختزالى Meiotic division لتعطى خلايا تناسلية تحتوى كل منها على العدد النصفى من الكروموســومات haploid number of chromosomes. وهذا يضمن أنه عند التزاوج وحدوث الإخصاب Fertilization يندمج حيوان منوى مع بويضة – وكل منهما يحتوى على العدد النصفى للكروموسومات – لتنتج خلية تسمى زيجوت Zygote تحتوى على العدد الكامل والمميز من الكروموســومات (شكل ٨). ويبدأ هذا الزيجوت سلســلة من الانقسامات المتتابعة بالانقسام غير المباشر لينتج لدينا خلايا جســمية تكون جســم الجنين وتحتوى كل منها على العدد من الكروموســومات الذى يميز هذا الكائن الحى. ومما ســبق ندرك أن كلاً من الحيوان المنوى والبويضة فى الإنســان يحتوى على ٢٣ كروموســوما فقط، وأن الزيجوت الناتج عن اندماجهما معا يحتوى على ٤٦ كروموسوما.





(شكل٨) إخصاب البويضة بحيوان منوى، وبذا تتجمع المادة الوراثية من المصدرين.
ويبدأ الزيجوت فى الانقسام لينتج عنه خليتان، ثم تتوالى عمليات الانقسام بعد ذلك.

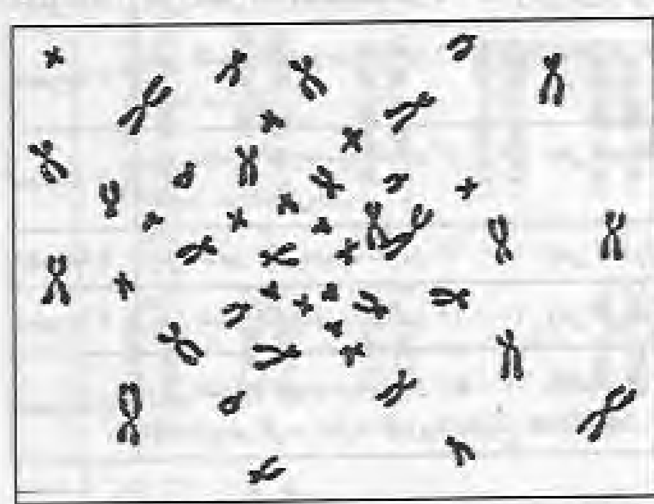
ويلاحظ أن الحيوانات المنوية على طرازين، أحدهما يحمل كروموسوما يرمز له بالحرف (Y) – وهو صغير الحجم- وينتج عن إخصاب البويضة به جنين ذكرا، والآخر يحمل كروموسوم (X) وينتج عن إخصاب البويضة به جنين أنثى. أما البويضات فكل منها يحمل الكروموسوم (X)، فهى كلها متشابهة فى هذا الصدد.

والكروموسومات تحمل الجينات التى تتحكم فى الصفات الوراثية للكائن الحى. ويكتسب الفرد منظومة بنائه الوراثى لحظة اندماج الخلية التناسلية الذكرية للأب (الحيوان المنوى) مع الخلية التناسلية الأنثوية للأم (البويضة).

ويرجع تحديد عدد الكروموسومات فى الإنسان بأنه (٤٦) إلى العالمين *Tjio and Levan*، وكان ذلك فى عام ١٩٥٦. ويوضح الجدول الآتى أعداد أزواج الكروموسومات فى عدد من الكائنات الحية:

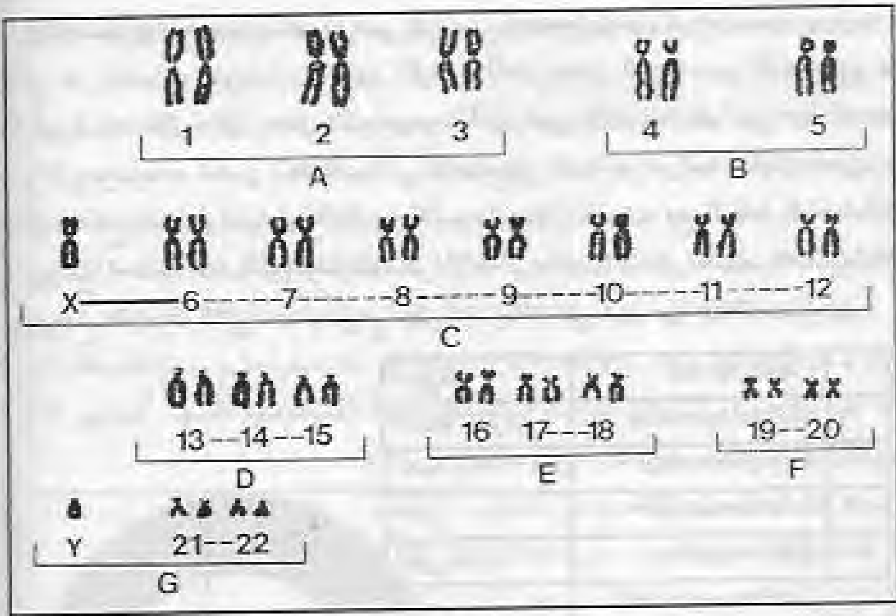
البعوض	*Culex pipiens*	٣
الذبابة المنزلية	*Musca domestica*	٦
الضفدع	*Bufo americanus*	١١
القط	*Felis domesticus*	١٩
الفأر المنزلى	*Mus musculus*	٢٠
القمح	*Triticum aestivum*	٢١
الحمار	*Equus asinus*	٣١
الحصان	*Equus caballus*	٣٢
الكلب	*Canis familiaris*	٣٩
الدجاج	*Gallus domesticus*	٣٩
الإنسان	*Homo sapiens*	٢٣

ولمشاهدة الكروموسومات فى الخلايا الجسمية للإنسان، تؤخذ عادة خلايا الدم أو الجلد أو خلايا نخاع العظم وتدفع الخلايا للانقسام حتى تتعضى كروموسوماتها وتظهر بشكلها العضوى ويتم ذلك باستخدام مواد كيميائية معينة أشهرها مادة *Phytohemagglutinin (PHA)*، ثم يجرى العمل على إحباط تواصل خطوات الانقسام الخلوى حتى لا تختفى الكروموسومات من جديد ويتم ذلك بإضافة مادة كولشسين *Colchicine* أو مادة *Calcemid* وهى مواد تعمل على إذابة خيوط المغزل وتعمل على عدم تكوينها وبذلك لاتجد الكروموسومات ما يجذبها ناحية القطبين ولا تتواصل خطوات الانقسام الخلوى. ولتجنب ظهور الكروموسومات متراكبة على بعضها يضاف للتحضير محلول منخفض التركيز *hypotonic* مما يجعل الخلايا تنتفخ ويُبعد ما بين الكروموسومات، حيث إن تراكب كروموسوم على آخر يجعل عملية الفحص الدقيق متعذرة. بعد ذلك تثبت الخلايا باستخدام كيماويات معينة. بعد ذلك تسحب بعض الخلايا على عدد من الشرائح الزجاجية ثم تصبغ الكروموسومات بأصباغ معينة مثل *Acetocarmine* أو *Aceto-orcein*، وهذه الأصباغ تصبغ كل أجزاء الكروموسوم. ويمكن بعد ذلك استخدام آلة تصوير خاصة لتصوير الكروموسومات من خلال ميكروسكوب (شكل ٩).



(شكل٩) سحبة من كروموسومات خلية جسمية
لاحظ أن كل كروموسوم يتكون من كروماتيدين

ويوضح الفحص المجهرى أن السنترومير يقسم جسم الكروموسوم إلى ذراعين قد يكونان متساويين فى الطول أو غير متساويين، وقد يقع السنترومير قرب طرف الكروموسوم أو عند طرفه. وعادة ما يقوم العلماء بتصوير هذه الكروموسومات بآلات تصوير خاصة من خلال الميكروسكوب ثم تؤخذ الصورة ويعاد ترتيب صور الكروموسومات فى صفوف حسب أطوالها من الأطول إلى الأقصر. ويسمى هذا الشكل كاريوتايب *Karyotype* (شكل ١٠). ويلاحظ أن الكروموسومات توجد فى أزواج يتشابه فردا كل زوج مع بعضهما.



(شكل ١٠) صورة لكروموسومات من خلية جسمية لذكر الإنسان
(مرتبة وفقا لنظام دنفر – لندن)

وتعطى أزواج الكروموسومات فى الإنسان أرقامًا مسلسلة من ١ حتى ٢٣.

وفى شهر أبريل عام ١٩٦٠ اجتمع علماء الوراثة الخلوية البشرية فى دنفر *Denver* بالولايات المتحدة الأمريكية ووضعوا أسس تصنيف كروموسومات الإنسان فى مجموعات بهدف تسهيل طرق دراستها وتحديد ملامح الشذوذ فيها إن وجد.

وقد صنفت كروموسومات الإنسان إلى المجموعات الآتية (راجع شكل ١٠).

مجموعة A :	وهى تشمل الكروموسومات من ١ – ٣. وهى كروموسومات كبيرة الحجم ذات سنتروميرات فى منتصفها تقريبا.
مجموعة B :	وهى تشمل الكروموسومات من ٤ – ٥. وهى كروموسومات كبيرة، والسنترومير فيها تحت مركزى.
مجموعة C :	وهى تشمل الكروموسومات من ٦ – ١٢ بالإضافة إلى كروموسوم أو كروموسومى *X*. وهى متوسطة الحجم والسنترومير تحت مركزى.
مجموعة D :	وهى تشمل الكروموسومات من ١٣ – ١٥. وهى متوسطة الحجم والسنترومير قرب الطرف ومزودة بتوابع عند أطرافها القريبة من السنترومير.
مجموعة E :	وهى تشمل الكروموسومات من ١٦ – ١٨. وهى قصيرة والسنترومير تحت مركزى.
مجموعة F :	وهى تشمل الكروموسومات من ١٩ – ٢٠. وهى كروموسومات قصيرة والسنترومير مركزى.
مجموعة G :	وهى تشمل الكروموسومات من ٢١ – ٢٢ بالإضافة إلى الكروموسوم **Y** إن وجد. وهى كروموسومات قصيرة جدا. والسنترومير قرب الطرف ومزودة بتوابع Satellites

ويلاحظ أن كروموسومى الشق (الجنس) *Sex chromosomes*، أحدهما مصدره الأب والآخر مصدره الأم. وفى الذكور يكون كروموسومى الجنس *XY* حيث يكون مصدر الكروموسوم *Y* هو الأب، والكروموسوم *X* هو الأم. وفى الإناث يكون كروموسومى الجنس *XX* حيث يكون مصدر أحد الكروموسومين هو الأب، ومصدر الكروموسوم الآخر هو الأم.

وقد تمكن العلماء من الحصول على صبغات يمكن بها معاملة الكروموسومات بحيث يظهر كل كروموسوم مخططا عرضيا وفق نظام ثابت مع كل صبغ فى مرحلة معينة من مراحل الانقسام الخلوى (شكل ١١)، وقد سهل ذلك على العلماء التمييز بين الكروموسومات المختلفة فى الحالات السوية وكذا فى تشخيص ما يعترى هذه الكروموسومات من تغيرات فى الحالات المرضية. ويرجع فضل ابتكار هذه التقنية إلى العالم كاسبرسون *Caspersson*.

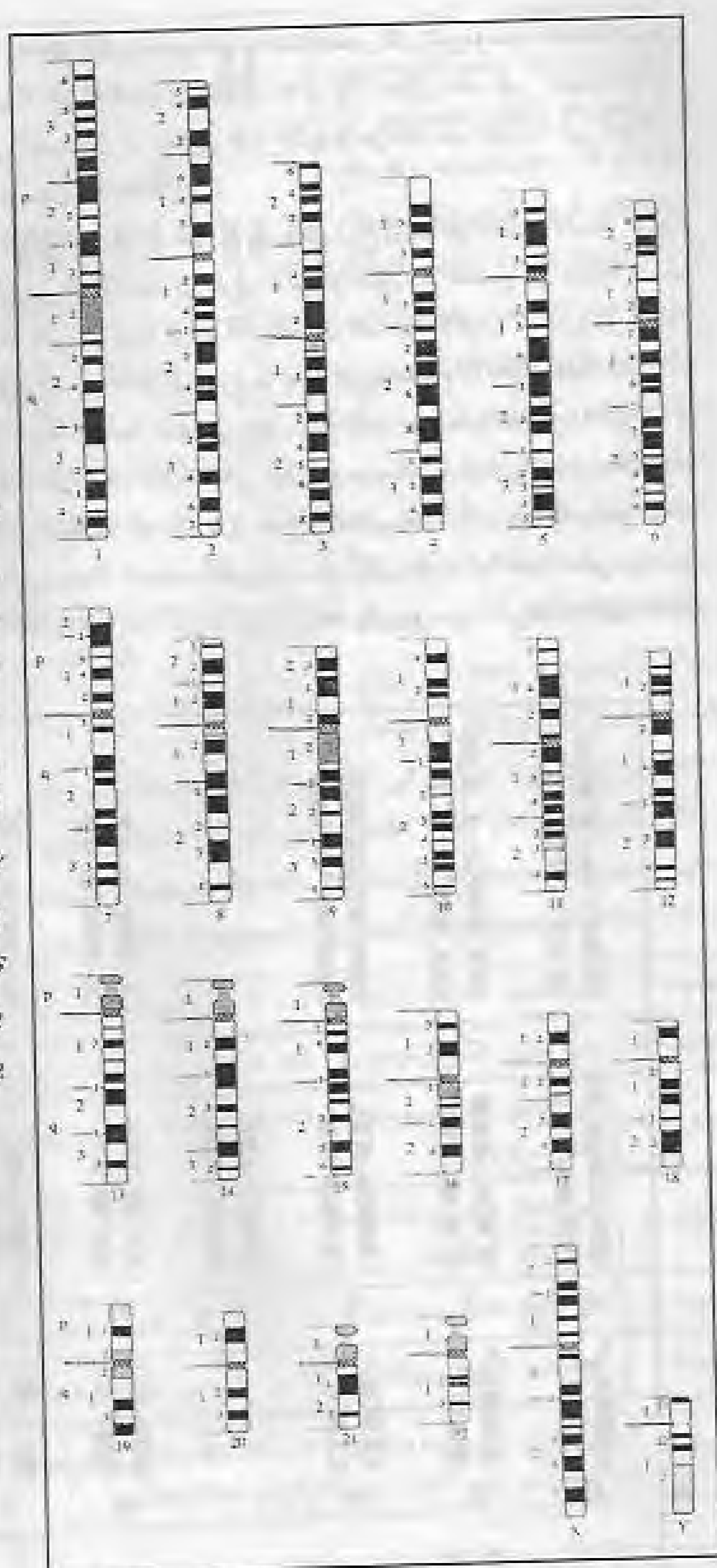
وقد اتفق على أن يرمز للذراع القصيرة بالحرف *p* وللذراع الطويلة بالحرف *q*. على أن يقسم كل ذراع إلى مناطق *regions* تعطى الأرقام *1,2,3*... على أن يبدأ ترقيم المناطق من عند منطقة السنترومير ثم الاتجاه إلى طرف الكروموسوم. ثم تقسم كل منطقة حسب عدد الشرائط *bands* الواضحة بها وتعطى الأرقام *1,2,3*... على أن يبدأ ترقيم الشرائط من الناحية الأقرب للسنترومير أيضا.

وتوضع هذه الأرقام الثانية على يمين الأرقام الأولى. فإذا أشير مثلا إلى جزء ما على كروموسوم *(6p21)* فهذا يعنى أن الجزء يقع فى الذراع القصيرة للكروموسوم رقم *6* فى المنطقة الثانية منه وفى الشريط الأول من هذه المنطقة (شكل ١٢). ويوضح (شكل ملون ١٣) درجات متباينة من الإيضاح *resolution* للشرائط فى الكروموسوم نفسه. ومن الجدير بالذكر أن عدد الشرائط التى تظهر مع استخدام الأصباغ المختلفة يختلف، فهناك طرق صباغة تعطى عددًا أكبر من الشرائط، وهذه تعتبر أفضل من تلك التى تعطى عددًا أقل، ذلك أنها توفر وسيلة تعريف للكروموسوم أكثر دقة. كما أنها تعطى مؤشرًا أفضل فى حالات بتر جزء من الكروموسوم أو حالات انتقال جزء من كروموسوم ليرتبط بكروموسوم آخر *Translocation* وتحدث هذه الحالات فى الظروف غير السوية.

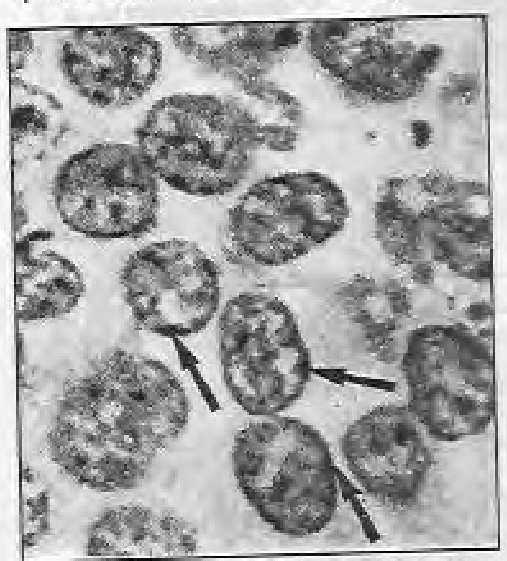
(شكل ١١) صورة لكروموسومات مرتبة وفقا للأسس العلمية من خلية جسمية لذكر الانسان بعد صباغتها بطريقة خاصة تعطى الكروموسومات نظاما شريطيا *banding pattern*

وقد لاحظ العلماء عند توقيع الجينات على الكروموسومات *Chromosome mapping* لعدد من الكائنات الحية أن مجموعات من الجينات المتجاورة *blocks of closely-linked genes* في الإنسان يتواجد نظيرها على كروموسومات الفأر *mouse*. ولاشك أن ذلك يثير الدهشة. وتوصف هذه المجموعات من الجينات بأنها *Syntenic*، وتسمى هذه الحالة *Chromosomal synteny*.

وفى عام ١٩٤٩ اكتشف العالم الكندى بار *Murray Barr* وتلميذه *Bertram* حبيبة صغيرة تقع إلى جانب النوية فى الخلايا العصبية لإناث القطط. وأن هذه الحبيبة لاتوجد فى أنوية خلايا الذكور. وسرعان ما اكتشف أن هذه الحبيبة توجد فى أنوية خلايا الجسم الأخرى لإناث حيوانات ثديية أخرى، ولكنها فى هذه الحالات تقع ملاصقة للسطح الداخلى للغلاف النووى، وقد سميت هذه الحبيبة (جسم بار) *Barr body* أو كروماتين الجنس *Sex chromatin* (شكل ١٤). وفى خلايا الدم البيضاء مشكلة النواة *polymorphonuclear leucocytes* يتصل جسم بار بالنواة عن طريق عنق رفيع ليتكون تركيب يوصف بأنه مضرب الطبلة *drumstick* (شكل١٥).



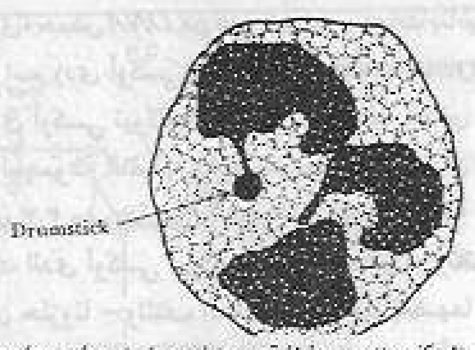
(شكل ١٢) رسم لكروموسومات مرتبة من خلية جسمية لذكر الإنسان يوضح تقسيم كل ذراع فى الكروموسوم إلى مناطق مرقمة وتحتوى فى كل منطقة على شرائط ترقم أيضا وفى جميع الحالات يبدأ الترقيم من الطرف الأقرب للسنترومير



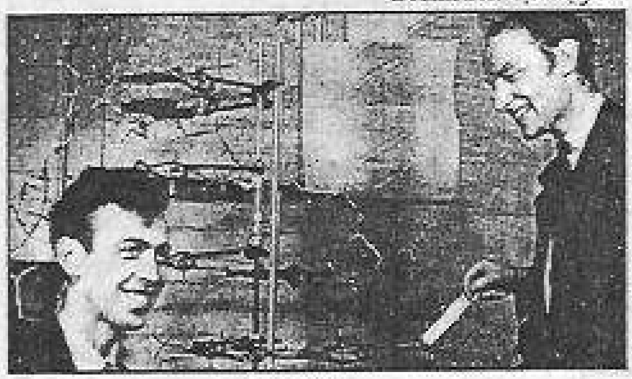
(شكل ١٤) خلايا من بطانة تجويف الفم. الأسهم تشير إلى جسم بار الذى يقع على السطح الداخلى لغلاف نواة الخلية.

ويوضح فحص خلايا الذكور فى الإنســان عدم وجود جسم بار، بينما يشاهد جسم بار فى خلايا الإناث فقط.

وقد قدمت عالمة الوراثة مارى ليــون *Mary Lyon* عام ١٩٦١ فرضا عرف باسمها *Lyon hypothesis* لتفسير وجود جســم بار. ويقول هذا الافتراض: إن هذه الحبيبة هى عبارة عن أحد الكروموســومين *(X)* الموجودين فى الخلايا الجسمية للإناث، حيث يوجد على صورة مكثفة *Condensed* وبالتالى غير نشيطة فى الخلايا فى المرحلة البينية *Interphase* بينما يكون الكروموسوم الآخر موجودًا على صورة ممتدة *Extended* فــى هذه المرحلة، فلايرى بالميكروســكوب الضوئى ولابد أن يوجــد كروموســوم *(X)* واحد فى صورة ممتــدة *Extended* حتى تؤدى ما عليه من جينات دورها الوراثى داخل الخلية. بينما يوجد الكروموســوم *(X)* الآخر - إن وجد - على صورة مكثفة غير نشطة (جسم بار).



(شكل ١٥) رسم لخلية دم بيضاء من طراز *Polymorphonuclear* وفيها يشاهد جسم بار متصلا بأحد فصوص نواة الخلية مكونا ما يعرف باسم مضرب الطبلة *Drumstick*



(شكل ١٦)
جيمس واطسون وفرنسيس كريك وبينهما نموذج لبنيان جزىء *DNA*

وســبب عدم وجود جســم بار فى الذكور أن الذكر يحتوى على كروموسوم *(X)* واحد فقط ولابد لهذا الكروموسوم أن يكون موجــودًا على صــورة ممتدة *Extended* حتى يؤدى نشــاطه الوراثى وهو فى هذه الحالة لا يرى بالميكروســكوب الضوئى. وقد ثبت صحة هذا الفرض ويعتبر الآن حقيقة علمية.

ويطلق على عملية تكثيف الكروموسوم *(X)* ليصبح جسم بار لفظ *Lyonization* نسبة إلى العالمة مارى ليون.

ومن الجدير بالذكر أنه يتم عشوائيا *at random* تحديد أى من الكروموسومين *(X)* فى الإناث الذى سيصبح جسم بار، ويبدأ هذا التحديد فى خلايا جنين الإنســان الذى يبلغ من العمر أســبوعين حيث يتكون من عدد من الخلايا يتراوح بين ٥٠٠ - ١٠٠٠ خلية، وتقوم كل خلية فى هذه المرحلة بتكثيف إما الكروموسوم *(X)* القادم من الأب وإما الكروموسوم *(X)* القادم من الأم، وذلك ليصبح أحدهما هو جسم بار. وعلى مدى الانقسامات الخلوية التالية والتى ينتج عنها آلاف وملايين الخلايا من كل خلية من هذه الخلايا الجنينية ســيكون هناك إلتزام بتكثيف نفس الكروموســوم (إما القادم من الأب وإما القادم من الأم). وأحيانا يرتبط هذا الأمر بتقرير الحياة أو الموت بالنسبة للأنثى. فإذا كان أحد الكروموسومين *(X)* حاملا لجين قاتل، فإن تكثيف هذا الكروموســوم فى معظم خلايا الجســم يعنى الحياة، أما تكثيف الكروموسوم الآخر فى معظم خلايا الجســم فيعنى الموت تحت تأثير نشــاط الجين القاتل. أما بالنســبة للذكور فهذا الجين سيكون قاتلا بالقطع حيث سيكون كروموسوم *(X)* منفردًا وممتدًا *Extended* وجيناته نشطة.

وقد بذل العلماء فى النصف الأول من القرن العشرين جهودًا كبيرة لمعرفة التركيب الكيميائى للمادة الوراثية التى تتحكم فى صفات الكائنات الحية. ويرجع الفضل فى كشف طبيعة بناء جزئ المادة الوراثية *DNA* إلى أربعة علماء هم: واطسون *Watson* وكريك *Crick* (شــكل ١٦) وولكنز *Wilkins*، والعالمة روزالند فرانكلين *Franklin* (شــكل ١٧)، وقد أعلن هذا الكشف فى عام ١٩٥٣. وقد فتح هذا الكشف الباب واسعًا أمام فيض من الدراسات التى ساعدت على تفهم آلية التحكم فى الصفات الوراثية.

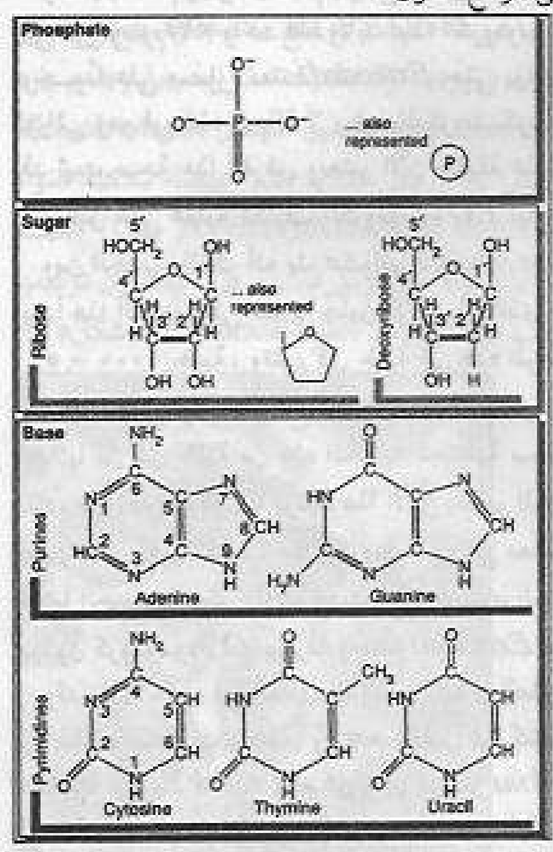
ومن المهم أن تدرك أن الكروماتيد الذى سبقت الإشارة إليه عند حديثنا عن الكروموسومات يتكون من جزىء واحد من حمض *DNA*.




(شكل ١٧) العالمة روزالند فرانكلين والعالم موريس ولكنز – بريطانيان – ينسب إليهما فضل إعداد صور لجزيء حمض *DNA* باستخدام *X-ray diffraction* والتي قام بدراستها وتفسيرها بعد ذلك العالمان واطسون وكريك.

ويتكون جزيء حمض *DNA* من عدد كبير من وحدات بنائية يطلق على كل منها اسم (دى أوكسى نيوكليوتيد) *Deoxynucleotide*. ويقدر عدد الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى جزيئات حمض *DNA* الموجودة فى المجموعة النصفية لكروموسومات الإنسان بحوالى ٣,٣×١٠^٩. أى ٣,٣ مضروبة فى واحد وعلى يمينه تسعة أصفار. وتكون جزيئات الدى أوكسى نيوكليوتيدات سلسلتين، وتلتوى كل سلسلة لتكون حلزونا – وتلتف السلسلتان حول بعضهما بحيث تكون المسافة بينهما ثابتة. وبذا يوصف شكل الجزيء بأنه حلزون مزدوج *Double helix* (شكل ملون ١٨)، وفيه ترتبط الجزيئات فى سلسلة بالجزيئات الواقعة أمامها فى السلسلة المقابلة وفق نظام معين. وعادة يطلق على أزواج الجزيئات لفظ زوج القواعد *base-pair(bp)*. وإذا قدرت أعدادها بالآلاف تعطى التمييز *Kilo base (kb)*، وإذا قدرت أعدادها بالملايين تعطى التمييز *Mega base(Mb)*.

ويتكون الدى أوكسى نيوكليوتيد من جزيء سكر (*S*) يحتوى على خمس ذرات كربون يرتبط من ناحية بقاعدة نيتروجينية، ومن ناحية أخرى بمجموعة فوسفات.. (شكل ١٤ أ). وترقم ذرات الكربون من $\bar{1}$ إلى $\bar{5}$، ويلاحظ وضع شرطة فوق الرقم تمييزا لذرات الكربون فى جزيء السكر عن ذرات الكربون فى مواقع أخرى.



(شكل ١٩) التركيب الكيميائى لوحدات بناء الحمضين *DNA & RNA*: جزيء الفوسفور – سكر الريبوز وسكر دى أوكسى ريبوز – القاعدتين النيتروجينيتان ثنائيتا الحلقة أدنين وجوانين – القواعد النيتروجينية أحادية الحلقة سيتوسين وثايمين ويوراسيل

ويلاحظ أن ذرة الكربون رقم ($\bar{1}$) فى جزيء السكر هى التى تتحد مع القاعدة النيتروجينية، بينما ذرة الكربون رقم ($\bar{5}$) فى جزيء السكر هى التى تتصل بمجموعة الفوسفات.

وفى جزيء *DNA* يوجد أربعة أنواع من القواعد النيتروجينية هى الأدنين (*A*) *Adenine* – التايمين (*T*) *Thymine* – السيتوسين (*C*) *Cytosine* – الجوانين (*G*) *Guanine* (شكل ١٩).

وتجدر الإشارة إلى أن كلا من الثايمين والسيتوسين أحادى الحلقة *Monocyclic* ويطلق عليهما اسم بيريميدينات *Pyrimidines*، وأن كلا من الأدنين والجوانين ثنائى الحلقة ويطلق عليهما اسم بيورينات *Purines*.

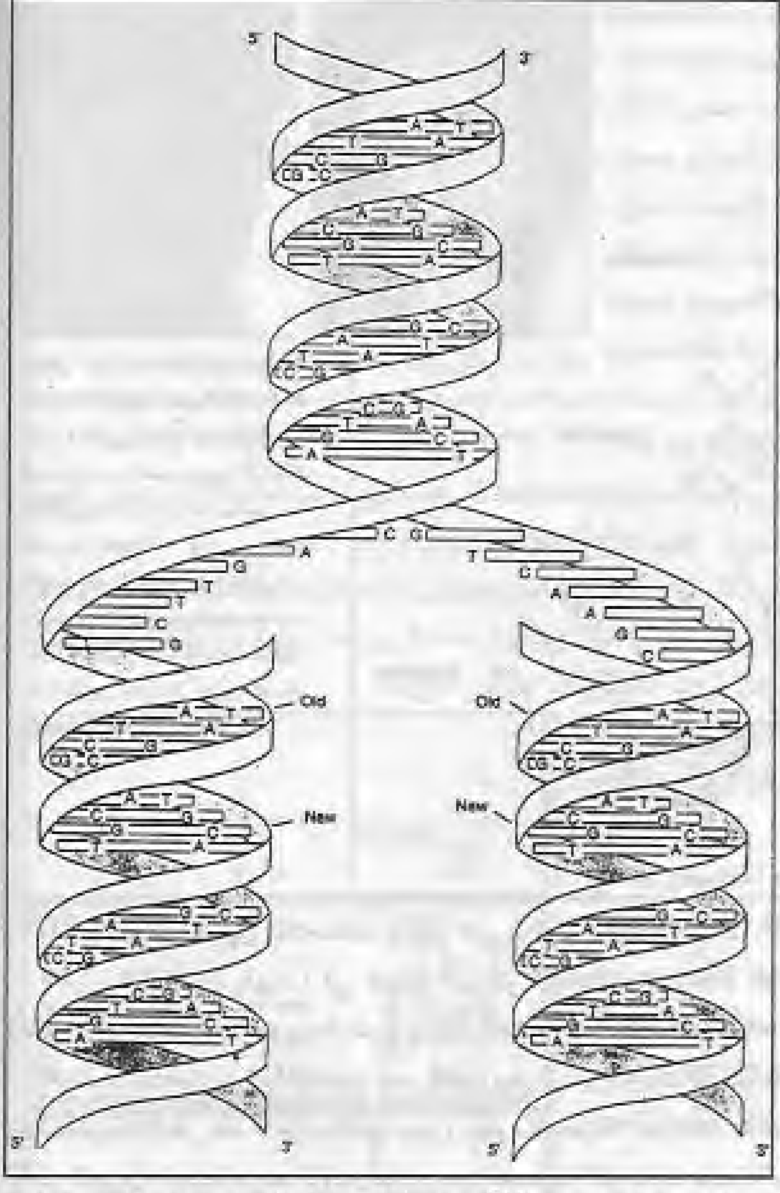
ويلاحظ أن شريطى جزيء *DNA* يرتبطان معا عن طريق ارتباط القواعد النيتروجينية – حيث يرتبط الأدنين (ثنائى الحلقة) مع الثايمين (أحادى الحلقة)، ويرتبط الجوانين (ثنائى الحلقة) مع السيتوسين (أحادى الحلقة). ويمكن تشبيه الجزيء بالسلم حيث يتكون كل من جانبيه من سلسلة من جزيئات السكر والفوسفات الخاصة بالدى أوكسى نيوكليوتيدات، أما درجات السلم فى الجزيء – والتى تربط بين السلسلتين – فهى تتكون من القواعد النيتروجينية لهذه الدى أوكسى نيوكليوتيدات. ويطلق على سلسلتى السكر والفوسفات اللتين تكونان جانبى الجزيء اسم (هيكل الجزيء) *The molecule backbone*.

(شكل ٢٠) ارتباط النيوكليوتيدات معا على أحد شريطى حمض *DNA* لاحظ أن ذرة الكربون رقم ′٣ فى النيوكليوتيد السفلى هى المنوط بها الارتباط بنيوكليوتيد جديد، ولذا يسمى هذا الطرف *end* ′٣، وأن مجموعة الفوسفات للنيوكليوتيد العلوى هى المنوط بها الارتباط بنيوكليوتيد جديد، وأن مجموعة الفوسفات هذه مرتبطة بذرة الكربون رقم ′٥ فى جزىء السكر ولذا يسمى هذا الطرف *end* ′٥

ومن المفيد أن نسجل الملاحظات الآتية على تركيب جزىء *DNA* :

- أن ذرة الكربون رقم (′٣) فى جزىء السكر *deoxynucleotide* الواقعة عند نهاية شريط *DNA* تحمل المجموعة (*OH*) – ووجود هذه المجموعة ضرورى عند إضافة *deoxynucleotide* جديد عند هذه النهاية للشريط. (شكل ٢٠).
- عند طرف جزىء *DNA* نجد أحد الشريطين يميزه وجود المجموعة (*OH*) عند الذرة رقم (′٣) لجزىء السكر بينما نجد الشريط الآخر عند الطرف نفسه يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم (′٥) لجزىء السكر – وعند الطرف الآخر للجزىء نجد الشريط الأول يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم (′٥) لجزىء السكر، بينما الشريط الآخر يميزه وجود المجموعة (*OH*) عند الذرة رقم (′٣)، وهذا يعنى أن الشريطين فى كل جزىء متوازيان عكسيا *antiparallel*.
- أن جزىء الفوسفات يستخدم مجموعتين من مجموعاته السلبية الثلاث فى الارتباط مع جزىء السكر الذى يسبقه، وجزىء السكر الذى يليه، بينما تبقى المجموعة السلبية الثالثة لجزىء الفوسفات حرة – مما يعطى جزىء حمض *DNA* شحنة سالبة (راجع شكل ٢٠). وهذه خاصية هامة يعتمد عليها فصل عينات المادة الوراثية كهربائيا على ألواح الجيلاتين كما سنرى فى موقع آخر من هذا الكتاب. ومن الجدير بالذكر أن لكل طراز أو نوع من الكائنات خصوصية فى مادة *DNA* الوراثية الموجودة به.

وتجدر الإشارة إلى أن العالم (لينس بولنج *Linus Pauling*) – الذى يجلس العالم المصرى الدكتور أحمد زويل على كرسيه فى معهد كاليفورنيا – وزميل له يدعى (كورى *R.B.Corey*) كانا قد نشرا فى عام ١٩٥٣ بحثا عن تصورهما للبناء الجزيئى لحمض *DNA* ونشراه فى مجلة *Proc.Nat.Acad.Sci.* وكذلك فى مجلة *Nature*، وقد عرض (بولنج وكورى) بحثهما قبل نشره على (واطسون وكريك)، مما اعتبره الأخيران تصرفا وديا. وكان النموذج الذى قدمه (بولنج وكورى) تماما



(شكل ٢١) تضاعف جزيء *DNA* حيث يبدأ الشريطان في الانفصال عن بعضهما البعض، ثم يتم بناء شريط جديد أمام كل شريط قديم، لاحظ أن الشريط الجديد ينمو في الاتجاه من الطرف $5'$ إلى الطرف $3'$. وينتهي الأمر بأن يصبح لدينا جزيئان من الحمض *DNA* بدلا من جزيء واحد.

عكس النموذج الذى قدمه (واطسون وكريك)، إذ يقول بأن سلاسل الفوسفات، والسكر تقع للداخل، بينما القواعد النيتروجينية للخارج، وبأن هناك ثلاث سلاسل للجزىء وليس سلسلتين. وبالطبع لم يوافق واطسون وكريك على هذا النموذج ووجها إليه انتقادات علمية - كانت بالطبع على حق.

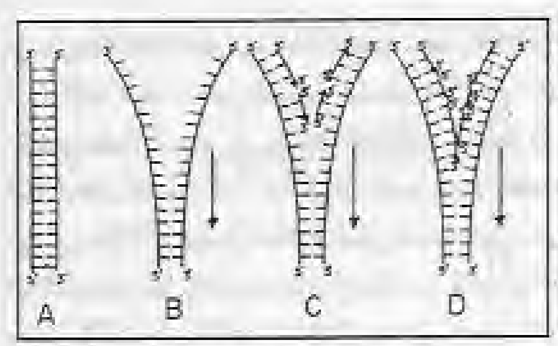
ولجزىء حمض *DNA* القدرة على مضاعفة نفسه *Replication* (شكل ٢١)، ويتم ذلك عن طريق فك ارتباط شريطى الجزىء عن بعضهما وذلك بكسر الروابط الضعيفة التى تربط بين الدى أوكسى نيوكليوتيدات المتقابلة، ويتبع ذلك تراص دى أوكسى نيوكليوتيدات جديدة أمام كل شريط وارتباطها بالنيوكليوتيدات المكونة للشريط القديم. وكذلك ارتباطها ببعض لتكون شريطا جديا. وبهذا ينتج لدينا جزيئان من حمض *DNA*، وفى كل جزىء شريط قديم وشريط جديد. ويلاحظ أنه عند بناء الشريط الجديد فإن مجموعة الفوسفات للدى أوكسى نيوكليوتيد الجديد ترتبط بالسكر فى الدى أوكسى نيوكليوتيد السابق عند ذرة الكربون رقم ($3'$) للسكر، وأن هذا الارتباط مشروط على وجود مجموعة (*OH*) متصلة بذرة الكربون هذه. وغنى عن البيان أن تتابع القواعد النيتروجينية فى الشريط القديم هو الذى يحدد تتابعها على الشريط الجديد - فإذا كانت القاعدة النيتروجينية على الشريط القديم (*A*) مثلا، جاءت أمامها القاعدة (*T*) على الشريط الجديد، والعكس بالعكس، كذلك إذا كانت القاعدة (*G*) على الشريط القديم، جاءت أمامها القاعدة (*C*) على الشريط الجديد والعكس بالعكس.

ومن المهم أن نذكر أن فصل الشريطين القديمين بعضهما عن بعض يلزمه إنزيم يسمى *DNA-helicase* وأن إضافة النيوكليوتيدات واحدًا تلو الآخر لبناء الشريط الجديد يلزمه إنزيم *DNA-Polymerase*.

ويوضح شكل (٢٢) أن تخليق الشريطين الجديدين يتم فى الاتجاه $5' \rightarrow 3'$ وذلك على صورة قطع صغيرة *Segments* يتم ربطها معا فيما بعد بواسطة إنزيم *DNA ligase*. والنقطة الهامة هنا أن اتجاه تخليق القطع أمام أحد الشريطين القديمين هو عكس اتجاه تخليق القطع أمام الشريط القديم الآخر، وهذه ضرورة تتطلبها حقيقة أن الشريطين القديمين متوازيان عكسيا.

ويحدث تضاعف جزىء حمض *DNA* في المرحلة البينية، وهو يسبق الانقسام الخلوى الذى يحدث في الخلايا الجسمية، حتى لا يصاحب الانقسام نقص في المادة الوراثية.

ويفقد جزىء *DNA* نمط هيئته (أى يحدث له *Denaturation*) إذا تم كسر الروابط الهيدروجينية التى تربط شريطى الجزىء، ويمكن حدوث ذلك عمليا بتعريض الجزىء إلى درجة حرارة أكثر من ٩٠ مئوية (سلسيلس) أو إلى درجة أس هيدروجينى أكبر من ١٠،٥ أو تعريضه إلى مركبات كيميائية عضوية مثل اليوريا والفورمالدهيد.



(شكل ٢٢) رسم تخطيطى يوضح آلية تضاعف جزىء *DNA*: لاحظ اتجاه الأسهم في بناء الشريطين الجديدين عند (C) حيث لابد أن يكون التخليق في الاتجاه ٣ ← ٥، الإنزيم *ligase* يقوم بربط قطع *DNA* المخلقة حديثا لينتهى الأمر بأن يكون لدينا جزيئان بدلا من جزىء واحد.

ومن الجدير بالذكر أنه يمكن إعادة ارتباط الشريطين كما كانا من قبل فيما لو توفرت الظروف المناسبة لذلك من درجة حرارة ومستوى الأس الهيدروجينى والوسط الكيميائى. ويطلق على عملية إعادة ارتباط الشريطين لفظ *Renaturation* أو *Hybridization*.

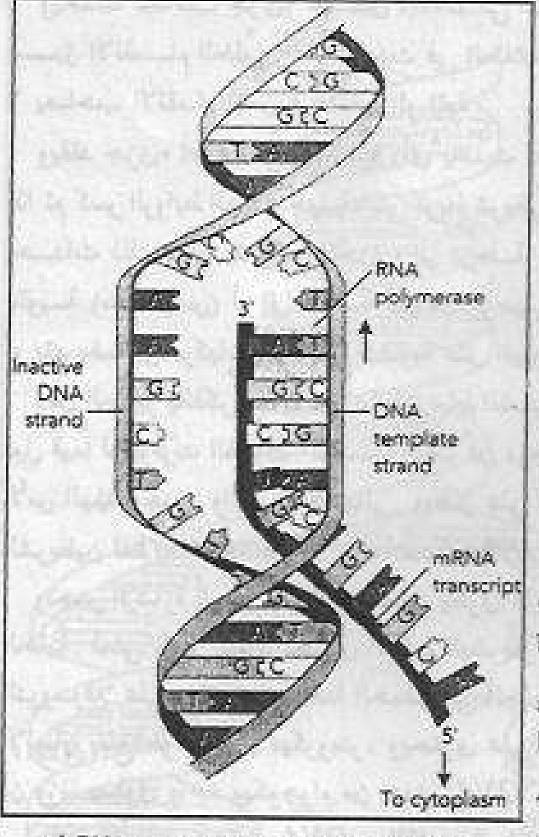
وتجدر الإشارة إلى أن جزيئات حمض يطوى كل منها على نفسه طيا عظيما في مستويات متعددة حتى تتسع لها نواة الخلية. فعلى سبيل المثال تحتوى الخلية البشرية الواحدة على ١٧٤سم من جزيئات *DNA* وتحتوى بعض خلايا حشرة الدروسوفلا على ٩٧ مترا من هذا الحمض في الخلية الواحدة. ولمزيد من الإيضاح نذكر أن الكروموسوم رقم (١) في خلايا الإنسان يبلغ طوله (١٠) ميكرومتر، ويحتوى على ٧،٢سم من حمض *DNA*. ويبلغ مقدار الطى هنا ٧٢٠٠ مرة. وقد قدر أن وزنا يساوى واحد بيكوجرام من حمض *DNA* يمتد طولا إلى حوالى ٣١سم.

والدور الأساسى لحمض *DNA* – الذى يمثل المادة الوراثية – هو تخليق البروتينات. وللبروتينات أهمية قصوى في بناء جسم الفرد ونموه وتحديد خصائصه، وكذا في تحديد نصيبه من الصحة والمرض. ويمكن تصنيف البروتينات إلى بروتينات نشطة أوتنظيمية مثل الإنزيمات التى تتحكم في المسارات البيوكيميائية لجزيئات البروتينات والدهون والكربوهيدرات، ومثل البروتينات المرتبطة بغشاء البلازما والتى تتحكم في مرور الأيونات والمركبات المختلفة عبر الغشاء الخلوى. كما أن معظم الهرمونات بروتينات. ومثل ذلك أيضا بروتينات الأنيبيبات الدقيقة التى تتحكم في تحريك التراكيب الخلوية والمركبات داخل الخلايا. وهناك بروتينات تركيبية مثل كيراتين الشعر وكولاجين العظم. وهناك بروتينات تنظيمية وتركيبية في الوقت نفسه مثل الأكتين والميوسين اللذين يلعبان دورًا أساسيًا في حركة العضلات وتدعيم بنائها. وهناك بروتينات تحمى الجسم من حدوث النزيف وأخرى تكون الأجسام المضادة (الجهاز المناعى) وغير ذلك الكثير. ومن هنا فإن لجزىء *DNA* دورًا عظيما في تحديد البناء الخلوى والتحكم في وظائف هذه الخلايا.

وتعتبر الأحماض الأمينية هى وحدات البناء الأولية للبروتينات. وهناك ٢٠ حمضا أمينيا تدخل في بناء البروتينات. وقد اتفق العلماء على إعطاء كل حمض أمينى رمزا من ثلاثة حروف أو من حرف واحد (شكل ملون ٢٣). وتختلف المواد البروتينية عن بعضها فيما تحتويه من هذه الأحماض الأمينية العشرين. كما تختلف عن بعضها في ترتيب هذه الأحماض الأمينية وكذلك في عدد جزيئات الأحماض الأمينية الداخلة فيها وكذلك في عدد السلاسل الداخلة في بناء البروتين. فضلا على ذلك فإن الشكل ثلاثى الأبعاد الذى يتخذه جزىء البروتين يلعب دورًا هامًا في تحديد خصائصه.

على أن حمض *DNA* لا يقوم مباشرة بدور تخليق البروتينات، وإنما يتم ذلك عن طريق وسيط هو حمض الريبونيوكليك *Ribonucleic Acid* الذى يعرف اختصارا باسم (رنا *RNA*).

ويتكون جزىء حمض *RNA* من شريط واحد، ويتخلق هذا الشريط أمام أحد شريطى حمض *DNA*، وعلى ذلك فإن ترتيب الوحدات البنائية في شريط حمض *RNA* (وهى تعرف باسم ريبونيوكليوتيدات) يتحكم فيه ترتيب الدى أوكسى نيوكليوتيدات



(شكل ٢٤) نسخ *Transcription* شريط حمض *RNA* أمام أحد شريطى حمض *DNA*

فى شريط *DNA* الذى يتم أمامه تخليق حمض *RNA* (شكل ٢٤). ويلاحظ أنه أثناء عملية تخليق شريط حمض *RNA* أنه عندما توجد القاعدة النيتروجينية (*T*) فى شريط *DNA* توضع القاعدة (*A*) فى شريط *RNA* الذى يُخلق أمامها. كما يلاحظ أنه عندما توجد القاعدة النيتروجينية (*A*) فى شريط *DNA* توضع القاعدة النيتروجينية (يوراسيل) فى شريط حمض *RNA* ويرمز لها بالحرف (*U*). وندرك من ذلك أن القاعدة *T* لاتوجد فى حمض *RNA* وأن القاعدة (*U*) لاتوجد فى حمض *DNA*.

ويتم تخليق *RNA* فى نواة الخلية، وتسمى هذه العملية نسخ *Transcription*، ثم يخرج حمض *RNA* المخلق من النواة إلى السيتوبلازم ليقوم بوظائفه.

والواقع أن حمض *DNA* ينسخ عدة طرز من حمض *RNA* يمكن تصنيفها كما يلى:

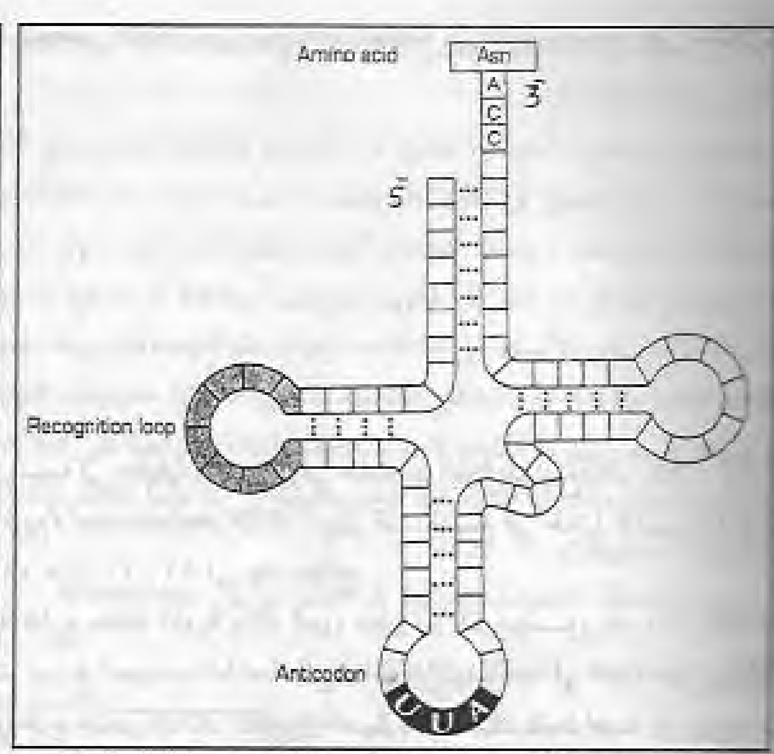
– حمض *RNA* الرسول (*messenger RNA — m-RNA*): وتكون النيوكليوتيدات التى يتكون منها شفرات وراثية – حيث تدل كل شفرة على حمض أمينى معين. وقد يحتوى الجزىء من هذا الحمض على مجموعة أو أكثر من التتابعات غير الضرورية مما يستلزم التخلص منها ثم يجرى لحم *splicing* الأجزاء الأخرى الضرورية من جزىء *m-RNA* معا (شكل ملون ٢٥)، وفى النهاية يرتبط جزىء حمض *m-RNA* عند الطرف 3َ بالريبوسومات لتجرى عملية ترجمة لجزىء *m-RNA* إلى سلسلة من الأحماض الأمينية المرتبطة معا. وتعرف مجموعات الدى أوكسى نيوكليوتيدات غير الضرورية فى جزىء المادة الوراثية *DNA* باسم إنترونات *Introns*، بينما تعرف المجموعات الضرورية من الجين باسم (اكسونات) *Exons*.

– حمض *RNA* الريبوسومى (*ribosomal RNA — r-RNA*): وهو لا يترجم حيث يدخل فى تكوين الريبوسومات التى هى عبارة عن جسيمات صغيرة توجد فى سيتوبلازم الخلية، وتتكون الريبوسومات من بروتينات وحمض *RNA* الريبوسومى. وتلعب الريبوسومات دورًا هامًا فى آلية بناء سلاسل الأحماض الأمينية المكونة للبروتينات.

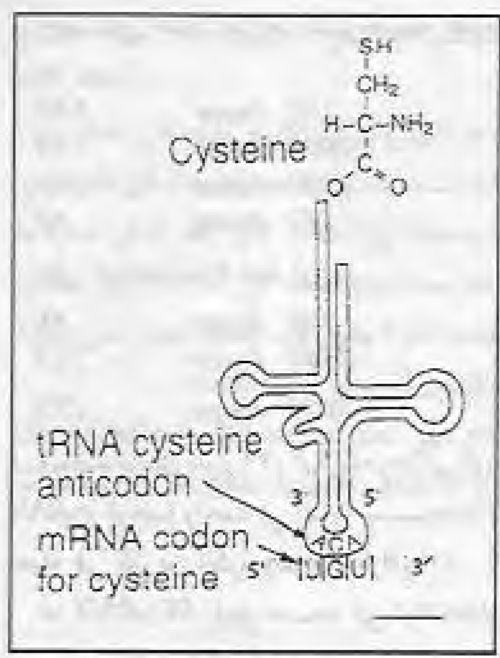
– حمض *RNA* الناقل (*transfer RNA — t-RNA*): وهو متعدد الطرز ولا يترجم، وكل طراز يمكن أن يرتبط بحمض أمينى معين لإشراكه فى بناء سلسلة عديد الببتيد التى تكون البروتين. ويعتمد طراز الحمض الأمينى الذى يرتبط بطراز معين من هذا الحمض على الشفرة المضادة *anticodon* التى يحملها هذا الطراز من الحمض (شكل ٢٦). وتلعب جزيئات حمض *RNA* الناقل دورًا أساسيًا فى آلية بناء البروتينات.

– جزيئات *RNA* النووية الصغيرة *Small nuclear RNAs (snRNAs)*: تتحد الجزيئات المتنوعة من هذا الحمض مع جزيئات بروتينية لتكون أجساما صغيرة يطلق عليها اسم (جزيئات ريبونيوكليوبروتين الصغيرة *(small ribonucleoprotein particles– sn RNA)*، وتقوم هذه الجسيمات بلحم *splicing* الإكسونات فى *m-RNA* مع بعضها بعد فصل الإنترونات من *m-RNA* الأولى، وبذا ينتج *m-RNA* الناضج والذى تتم ترجمته إلى بروتينات فى خطوة تالية.

– جزيئات *RNA* السيتوبلازمية الصغيرة *Small Cytoplasmic RNAs (scRNAs)*: تلعب هذه الجزيئات دورًا هامًا فى نقل البروتينات *protein trafficking* داخل السيتوبلازم فى خلايا الكائنات حقيقيات النواة (أى الكائنات التى فيها للخلية نواة كجسم محدد).



(شكل ٢٦) جزىء *t-RNA* بعد بسطه يتخذ شكل ورقة الزيتون. الخطوط المنقوطة تدل على روابط هيدروجينية بين القواعد النيتروجينية. لاحظ موقع الشفرة المضادة *anticodon* وهي في هذا المثال *UUA* ، كما لاحظ إرتباط الحمض الأمينى *Asparagine (Asn)* عند الطرف 3̄



(شكل ٢٧) رسم يوضح إرتباط الشفرة *UGU* على حمض *m-RNA* مع مقابل الشفرة *anticodon* على حمض *t-RNA* وهى *ACA* لاحظ أن جزىء *tRNA* يرتبط عند طرفه بالحمض الأمينى المناسب للشفرة.

الحمض الريبوزى الناقل *Transfer Ribonucleic Acid (t-RNA)* (شكلا ٢٦، ٢٧)

تنطوى سلسلة الحمض الريبوزى الناقل على نفسها لتكون شكلا أشبه بورقة البرسيم، وترتبط بعض القواعد النيتروجينية المواجهة لبعضها، وعند الطية الطرفية للجزىء تقع ثلاث قواعد نيتروجينية تكون ما يعرف باسم الشفرة المضادة *anticodon* ، وهذه الشفرة المضادة هى التى ترتبط بالشفرة (المناسبة لها) على جزىء حمض *m-RNA*. ويلاحظ أن الطرف (3̄) لسلسلة حمض *t-RNA* تنتهى بالتتابع *CCA* ، ويرتبط الحمض الأمينى بجزىء *t-RNA* عند سكر الريبوز للجزىء (A) الطرفى. ومن المهم أن ندرك أن طراز الحمض الأمينى الذى يرتبط بأحد جزيئات *t-RNA* يعتمد على طراز الشفرة المضادة التى يحملها عند الطية الطرفية للجزىء.

الريبوسومات :

الريبوسومات جسيمات دقيقة توجد فى سيتوبلازم الخلايا ويبلغ عددها فى بعض خلايا الثدييات إلى (١٠) ملايين فى الخلية الواحدة، ويقدر وزن الريبوسومة بوحدة يطلق عليها اسم *Svedberg unit (S)* ، وهى وحدة تأخذ الوزن والشكل معا فى الاعتبار كما يعايران أثناء الطرد المركزى. وتتكون الريبوسومة الواحدة من جزأين أحدهما يطلق عليه اسم وحيدة كبيرة *Large subunit* ، والآخر يعرف باسم الوحيدة الصغيرة *Small subunit* وتتكون كل وحيدة من بروتينات وحمض *r-RNA*.

ويوضح (شكل ملون ٢٨) أنه فى أوليات النواة *Prokaryotes* تكون الريبوسومة كلها *70S* ، والوحيدة الكبيرة *50S* والوحيدة الصغيرة *30S*. أما فى حقيقيات النواة *Eukaryotes* فإن الريبوسومة كلها تكون *80S* والوحيدة الكبيرة *60S* والوحيدة الصغيرة *40S*.

ويوضح هذا الشكل أيضا مقارنة بين البروتينات الداخلة فى الوحيدات الكبيرة والصغيرة لريبوسومات أوليات النواة وحقيقيات النواة.

وفيما يلي أعداد القواعد النيتروجينية المكونة للحمض r-RNA في الوحدات المختلفة من الريبوسومات. ففي حقيقيات النواة نجد أن:

160	bases	5.8S
1900	bases	18S
4800	bases	28S
120	bases	5S

وفي أوليات النواة نجد أن :

120	bases	5S
1540	bases	16S
2900	bases	23S

ويوضح (شكل ملون ٢٩) آلية بناء وحدتي الريبوسومة في حقيقيات النواة. وفي حقيقيات النواة يتم نسخ *5.8S, 18S, 28S* *r-RNA* كوحدة واحدة في النوية بمساعدة الانزيم *RNA polymerase I* ، ويتم هذا النسخ في خلايا الإنسان لأجزاء معينة في كل من الكروموسومات أرقام ١٣، ١٤، ١٥، ٢١، ٢٢ في بناء متتابع.

أما *5S r-RNA* فيتم نسخه في نواة الخلية خارج منطقة النوية وذلك لجزء معين من الكروموسوم رقم ١ في الإنسان بمساعدة الإنزيم *RNA polymerase III*. ويتم نسخ الجينات الخاصة ببروتينات الريبوسومات في النواة خارج منطقة النوية بمساعدة إنزيم *RNA polymerase II*. ويخرج حمض *RNA* الناتج إلى السيتوبلازم حيث تتم ترجمته إلى بروتينات تدخل إلى النواة وتتجه إلى النوية لترتبط مع حمض *r-RNA* وتتوزع مع البروتينات المرتبطة بها لتكون الوحيدة الكبيرة والوحيدة الصغيرة للريبوسومات وتحتوى الوحيدة الصغيرة على *18S r-RNA* وبروتينات، بينما تحتوى الوحيدة الكبيرة على *5S, 5.8S, 28S, r-RNA* بالإضافة إلى البروتينات. تترك الوحيدتان النوية وكذا النواة إلى منطقة السيتوبلازم، وتوصف الوحيدة الصغيرة بأنها *40S Subunit* ، وتوصف الوحيدة الكبيرة بأنها *60S Subunit*.

وتلعب الريبوسومات دورا هاما في آلية تخليق البروتينات في الخلية. ولذا نجد أن الخلية النشطة تحتوى على عدد يتراوح بين ٥ – ١٠ ملايين ريبوسومة، وأن هذا العدد لابد أن يخلق مع كل دورة خلوية انقسامية.

إنزيمات *RNA Polymerases* في أوليات النواة وحقيقيات النواة:

لتخليق الطرز المختلفة من حمض *RNA* في الكائنات أوليات النواة *Prokaryotes* – مثل البكتيريا حيث لاتحتوى الخلية على نواة كجسم محدد – يلزم توفر إنزيم واحد يعرف باسم *RNA Polymerase*. أما في حقيقيات النواة *Eukaryotes* فيلزم توفر ثلاثة إنزيمات هي :

١ – *RNA Polymerase I* : وهو يقوم بنسخ *r-RNA* الخاص بالأجزاء *5.8S, 18S,28S* التي تدخل في تكوين الريبوسومات.

٢ – *RNA Polymerase II* : وهو يقوم بنسخ *m-RNA* اللازم لتخليق البروتينات.

٣ – *RNA Polymerase III* : وهو يقوم بنسخ *t-RNA* فضلا على *r-RNA* الخاص بالجزء *5S* الذي يدخل في تكوين الريبوسومات.

الشفرة الوراثية *The Genetic Code*

من المهم أن ندرك أن تسلسل القواعد النيتروجينية في حمض *m-RNA* هو الذي يحدد تسلسل الأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد. وفي واقع الأمر فإن كل ثلاث قواعد نيتروجينية متجاورة في شريط حمض *m-RNA* تكون ما يسمى شفرة وراثية *Genetic code* ، وهذه الشفرة تدل على حمض أميني معين. وبمعنى آخر فإن ترتيب ثلاثيات القواعد النيتروجينية على شريط حمض *m-RNA* هو الذي يحدد ترتيب الأحماض الأمينية المراد ربطها معًا في سلسلة الأحماض الأمينية التي تكون المادة البروتينية.

وعلى ذلك فهناك تناظر خطي *linear correspondence* بين الجين والمنتج البروتيني، وتعرف هذه العلاقة باسم (تلازم) *Colinearity*.

ولدينا في الواقع ٦١ شفرة تتكون من ثلاثيات مختلفة الترتيب من القواعد النيتروجينية الأربع لتدل على العشرين حمضاً أمينيا التي تدخل في تكوين البروتينات (شكل ملون ٣٠). فهناك مثلا ست شفرات مختلفة يدل كل منها على حمض الأميني نفسه، وهناك حمضان أمينيان ليس لكل منهما سوى شفرة واحدة. وإذا حدث تغير (طفرة) في شفرة ما فإنه يمكن أن يؤدي إلى خلل في تكوين البروتين. ويلاحظ أن شفرة بداية الترجمة *Initiation* هي *AUG*. وفي تخليق سلسلة الأحماض الأمينية في الكائنات أوليات النواة وميتوكوندريا حقيقيات النواة يكون أول حمض أميني على صورة *N-formylmethionine*، أما في الأنشطة الأخرى لخلايا حقيقيات النواة فيكون الحمض *methionine*.

أما التوليفات الشفرية الثلاث *UAA, UAG, UGA* الواقعة على *m-RNA* فهي تعتبر شفرات إيقاف *Stop Codons* لعملية الترجمة، ذلك أنه إذا وصلت الريبوسومة إلى أي منها تنفصل سلسلة الأحماض الأمينية المتكون عن الريبوسومة إلى أرضية السيتوبلازم.

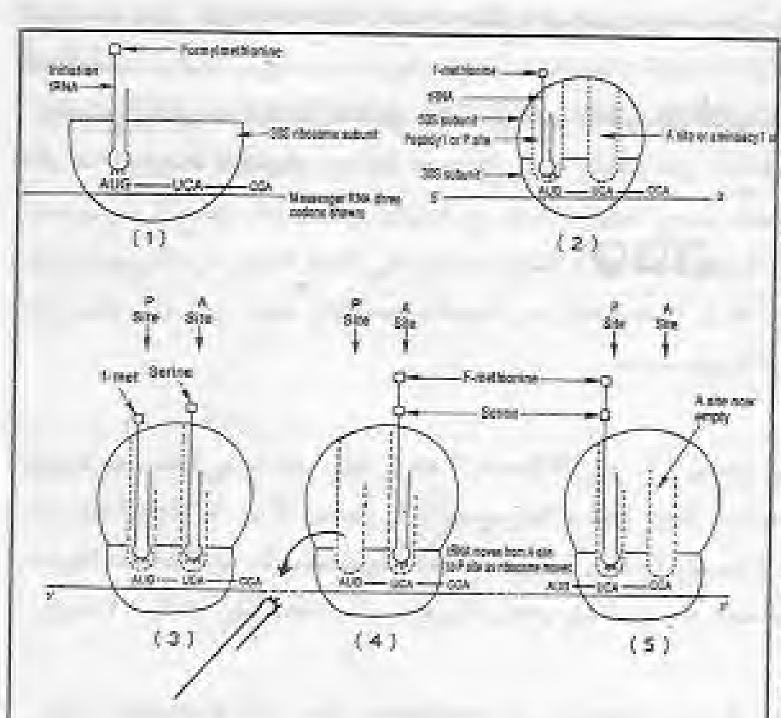
ويرجع اكتشاف الشفرات الوراثية إلى العالم نيرنبرج *Nierenberg*.

تخليق البروتينات : (الشكلان ٣١ ، ٣٢ ملون)

يتم ترجمة شريط جزيء *m-RNA* إلى سلسلة من الأحماض الأمينية وفقا للخطوات الآتية:

- ترتبط الوحيدة الصغيرة للريبوسومة بالطرف $\bar{3}$ لحمض *m-RNA*، ويلاحظ أن وحيدة الريبوسومة تستوعب شفرتين على الحمض.
- يأتي جزيء حمض *t-RNA* ذو الشفرة المضادة المناسبة لشفرة البداية (*AUG*) حاملا معه حمضه الأميني لترتبط الشفرة المضادة (على *t-RNA*) مع الشفرة (على حمض *m-RNA*).
- ترتبط الوحيدة الكبيرة للريبوسومة مع الوحيدة الصغيرة.
- يأتي جزيء حمض *t-RNA* ذو الشفرة المضادة المناسبة للشفرة التالية حاملاً معه حمضه الأميني لترتبط الشفرة المضادة مع الشفرة كما تم في حالة الشفرة الأولى.

وبذا يمكن القول بأن للريبوسومة حيزين، يطلق على الأول منهما (الواقع ناحية الطرف $\bar{5}$) اسم *P-site*، وعلى الأبعد (ناحية الطرف $\bar{3}$) اسم *A-site* (يلاحظ أن الحرف *P* يدل على كلمة سلسلة عديد الببتيد (*Polypeptide*)، والحرف *A* يدل على كلمة حمض أميني (*Amino acid*).



(شكل ٣١) خطوات تخليق سلسلة عديد الببتيد ودور كل من طرز حمض *RNA* الثلاثة في هذه العملية. لاحظ أن عملية التخليق تبدأ بترجمة الشفرة *AUG* وأن أول حمض أميني يبدأ السلسلة يكون في صورة *Formylmethionine*. لاحظ أيضا أن للريبوسومة موقعين داخلها يرمز لأحدهما بالرمز *P* حيث عنده تتكون الرابطة الببتيدية *Peptide bond* عند إضافة كل حمض أميني جديد، ويرمز للموقع الثاني بالرمز A حيث يأتي إليه الحمض الأميني الجديد المطلوب إضافته إلى سلسلة الأحماض الأمينية المراد تخليقها.

• ينفك الارتباط بين الحمض الأميني الأول وحمض t-RNA ليرتبط مع الحمض الأميني الثاني الموجود في الموقع A.

• تتحرك الريبوسومة في الاتجاه (3̄) بمقدار شفرة واحدة لتستوعب الشفرة التالية وتخرج من حيز الشفرة الأولى. وفي الوقت نفسه ينفصل t-RNA المرتبط بالشفرة الأولى ليصبح حرا في السيتوبلازم. وبذا يتم احتلال الموقع P في الريبوسومة بحمض t-RNA يحمل حمضين أمينيين، ويصبح الموقع A شاغرا.

• يأتي حمض t-RNA جديد (له شفرة مضادة مناسبة للشفرة في الموقع A وحاملا حمضه الأميني) ليرتبط في الموقع A.

• ينفصل الحمضان الأمينيان في الموقع P ليرتبطا بالحمض الأميني في الموقع A، ثم ينفصل حمض t-RNA في الموقع P إلى أرضية السيتوبلازم. وتتحرك الريبوسومة في الاتجاه 3̄ لتستوعب شفرة جديدة.

وهكذا تتكرر هذه الخطوات حتى تصل الريبوسومة إلى إحدى شفرات الإيقاف التي سبقت الإشارة إليها، وعندئذ تنفصل الريبوسومة عن حمض m-RNA وتنفصل سلسلة الأحماض الأمينية التي تم تخليقها.

ومن الجدير بالذكر أن الجزيء في الواحد من حمض m-RNA تجري ترجمته في الوقت نفسه بواسطة عدد من الريبوسومات التي ترتبط بالجزيء في شكل متتابع، ويضمن ذلك أيضا أن نسخ الجزء المطلوب من جزيء DNA يتم عدة مرات لإنتاج عدد كبير من جزيئات m-RNA المتماثلة.

ويلاحظ أن سلسلة عديد الببتيد (سلسلة الأحماض الأمينية) المتكونة تتخذ شكلا ثلاثي الأبعاد معينا، وقد تنشأ روابط كيميائية بين أجزائها المختلفة، كما قد يتكون البروتين من عدد من سلاسل عديد الببتيد التي قد تتكون بينها روابط كيميائية.

وتحتاج الخطوات المختلفة لتخليق سلاسل عديد الببتيد إلى الكثير من الإنزيمات والعوامل الكيميائية المختلفة التي لم تذكر هنا استهدافا للتبسيط.

□□□

الفصل الثانى

الكروموسومات وتوريث الصفات الوراثية
خريطة العائلة

لن ينسى التاريخ فضل القس النمساوى جريجور مندل *Gregor Mendel* (١٨٢٢ – ١٨٨٤) فى وضع قواعد توريث الصفات وانتقالها من جيل إلى جيل وذلك من خلال دراساته على نبات البازلاء *Pisum sativum*، ولكنه لم يربط توريث الصفات بالكروموسومات. ويرجع الفضل فى الربط بين الكروموسومات وسلوكها أثناء الانقسام الخلوى من ناحية وتوريث الصفات من ناحية أخرى إلى ما قال به العالم *Sutton* فى عام ١٩٠٣. وينسب الفضل إلى العالم الدانمركى جوهانسن *Johannsen* فى إدخال لفظ جين *Gene* فى عام ١٩٠٩ والتى منها اشتق بعد ذلك كلمة *genetics* بمعنى علم الوراثة. ويعتبر العالم ولسون *E.B. Wilson* من جامعة كولومبيا هو رائد علم الوراثة الخلوية *Cytogenetics* وكان قد قدم اكتشاف العلاقة بين الكروموسومات والوراثة.

الكروموسومات والوراثة :

كما ذكرنا من قبل فإن الكروموسومات توجد فى أزواج، حيث يتشابه كروموسوما كل زوج معا، وعلى ذلك فإن جين أية صفة يوجد عادة بصورة مزدوجة. ولتكوين الخلايا التناسلية (الحيوانات المنوية والبويضات) تنقسم الخلايا المنتجة لها انقسامًا يعرف بأنه اختزالى *meiosis*، ذلك أن الخلايا الناتجة (التناسلية) تحتوى فقط على نصف عدد الكروموسومات أى المجموعة النصفية *haploid set* من الكروموسومات، وبذا ينعزل جينى كل صفة أحدهما عن الآخر.

وعند التزاوج يحدث الإخصاب *Fertilization* حيث يندمج الحيوان المنوى مع البويضة ويشمل ذلك تجمع كروموسومات الحيوان المنوى مع كروموسومات البويضة، وبذا فإن الزيجوت *Zygote* الناتج يحتوى على العدد الكامل من الكروموسومات *diploid set*، وبالتالى يصبح للصفة الواحدة – مرة أخرى – مجموعتان من الجينات مسئولتان عنها. ومن ذلك يتضح لنا دور الأب والأم فى توريث الصفات المحمولة على الكروموسومات.

توريث الشق (الجنس) :

يحمل الذكور فى خلاياهم الجسمية كروموسومى الجنس *XY*. وفى الانقسام الاختزالى الذى يحدث فى الخصيات لتكوين الحيوانات المنوية يذهب الكروموسوم *X* فى بعض الحيوانات المنوية ويذهب الكروموسوم *Y* فى البعض الآخر. أما الخلايا الجسمية للإناث فهى تحمل كروموسومى الجنس *XX* ويؤدى الانقسام الاختزالى إلى بويضة حاملة للكروموسوم *X*. فإذا أخصبت البويضة بحيوان منوى يحمل الكروموسوم *Y* نتج ذكر، وإذا أخصبت بحيوان منوى يحمل الكروموسوم *X* نتجت أنثى (شكل ٣٣ ملون).

الصفات السائدة والصفات المتنحية :

تتميز بعض الصفات الوراثية بأن جيناتها على طرازين، أحدهما سائد *dominant* والآخر مُتنحٍّ *recessive*. ويكفى وجود الجين السائد على أحد الكروموسومين المتشابهين لكى تظهر الصفة على الفرد، أما ظهور الصفة البديلة فيلزمه وجود الجين التنحى على كل من الكروموسومين المتشابهين. ويوصف الشخص الحامل لجينين متشابهين للصفة بأنه «نقى» *pure or homozygous*، بينما يوصف الشخص الحامل لجينين مختلفين للصفة بأنه «خليط» *hybrid or heterozygous*.

جينات الكروموسومات الجسمية، وجينات الكروموسومات الجنسية:

إذا وقع جين الصفة على أى من الـ٢٢ كروموسوم جسمى توصف الصفة بأنها *Autosomal character*. وإذا وقع جين الصفة على الكروموسوم *X* أو الكروموسوم *Y* توصف الصفة بأنها مرتبطة بالجنس *Sex-linked character*.

أمثلة لتوريث الصفات :

يوضح (شكل٣٤) جين سائد يقع على أحد كروموسومى زوج من الكروموسومات الجسمية لأحد الأبوين، ويوضح الصف الثانى فى الرسم توزع الكروموسومات على الخلايا التناسلية للأبوين، ويوضح الصف الثالث للرسم الاحتمالات الأربعة لتجميع الخلايا التناسلية لتكوين الزيجوت فى كل حالة والذى ستتكون منه خلايا الأبناء. ويوضح الرسم أن نصف عدد المواليد ستظهر على كل منهم الصفة حيث يحمل كل فرد ناتج جين واحد سائد.

ويوضح الجدول الآتى عددًا من الأمراض السائدة التى تقع جيناتها على كروموسومات جسمية.

Parents A B × C D

Gametes A B × C D

Offspring A C, B C (Affected); A D, B D (Unaffected)

● = Mutant allele

(شكل ٣٤)

شكل تخطيطى يوضح آلية توريث جين سائد لصفة مرضية.
يرمز للجين هنا بالبقعة السوداء على الكروموسوم

Autosomal Dominant Diseases

Disease	*Frequency/ 1000 births*
Dominant otosclerosis	*3*
Familial hypercholesterolaemia	*2*
Adult polycystic kidney disease	*1.0*
Multiple exostoses	*0.5*
Huntington disease	*0.5*
Neurofibromatosis	*0.4*
Myotonic dystrophy	*0.2*
Congenital spherocytosis	*0.2*
Polyposis coli	*0.1*
Dominant blindness	*0.1*
Dominant congenital deafness	*0.1*
Others	*1.9*
Total	***10 / 1000***

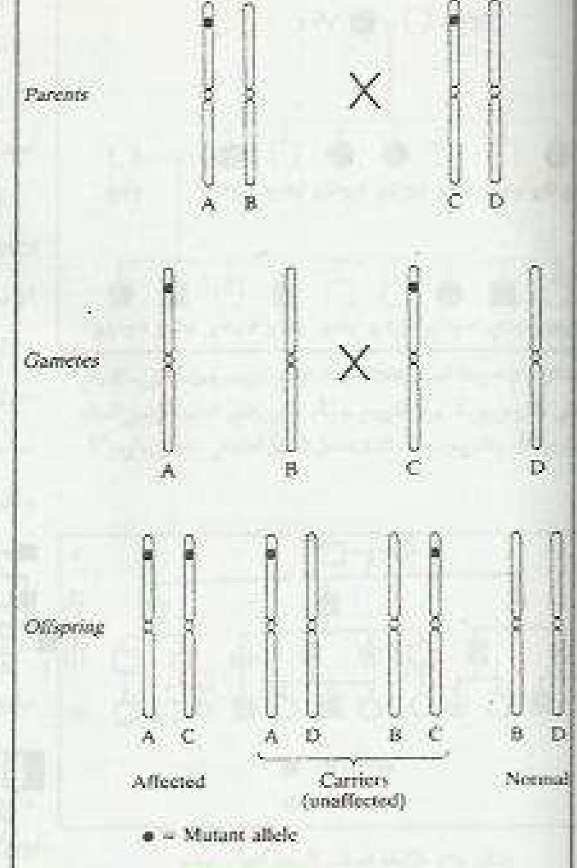
ويوضح الشكل (٣٥) جينا متنحيا يقع على أحد كروموسومى زوج من الكروموسومات الجسمية لكل من الأبوين. ويوضح الصف الثانى بالرسم توزيع الكروموسومات على الخلايا التناسلية للأبوين. ويوضح الصف الثالث بالرسم الاحتمالات الأربعة لتجميع الخلايا التناسلية لتكوين الزيجوت فى كل حالة. ويوضح الرسم أن نصف عدد الأفراد الناتجين يحمل كل منهم الجين بصفة مفردة، فهم حاملون للجين دون أن تظهر عليهم الصفة لأن الجين متنحٍّ، بينما ربع عدد الأفراد الناتجين يحمل كل منهم الجين بصورة مزدوجة، وبذا تظهر عليهم الصفة، أما أفراد الربع الأخير فلايحملون الجين.
ويوضح الجدول الآتى عددًا من الأمراض المتنحية التى تقع جيناتها على كروموسومات جسمية.

Autosomal Recessive Diseases

Disease	*Frequency/ 1000 births*
Cystic fibrosis	*0.5*
Recessive mental retardation	*0.5*
Congenital deafness	*0.2*
Phenylketonuria	*0.1*
Spinal muscular atrophy	*0.1*
Recessive blindness	*0.1*
Adrenogenital syndrome	*0.1*
Mucopolysaccharidoses	*0.1*
Others	*0.3*
Total	***2/ 1000***



(شكل ٣٦): أبوان يحملان جين المهق بصورة متنحية أنجبا طفلة مهقاء



(شكل ٣٥) شكل تخطيطي يوضح آلية توريث جين متنح لصفة مرضية. يرمز للجين هنا بالبقعة السوداء على الكروموسوم

ويوضح الشكل (٣٦) نموذجا من هذه الحالات حيث أنجب أبوان طفلة مهقاء *albino* (تغيب فيها الصبغيات اللونية من بشرة الجلد وقزحية العين)، ويدل هذا على أن كلا من الأبوين – وهما ذو منظر سوى – يحمل جينا مفردًا لصفة المهق، وأن جين المهق – وهو يقع على الكروموسوم رقم ١١ – من كل من الأب والأم تجمعان معا فى هذه الطفلة. ومن الجدير بالذكر أن الحالة ترجع إلى نقص إنزيم *Tyrosinase* الذى يقوم بتحويل الحمض الأمينى *Tyrosine* إلى ميلانين. وهناك بعض المراجع تشير إلى وجود هذه الحالة عند نبى الله نوح *Noah* عليه السلام حيث كان والداه *Lamech and Betenos* أولاد عم.

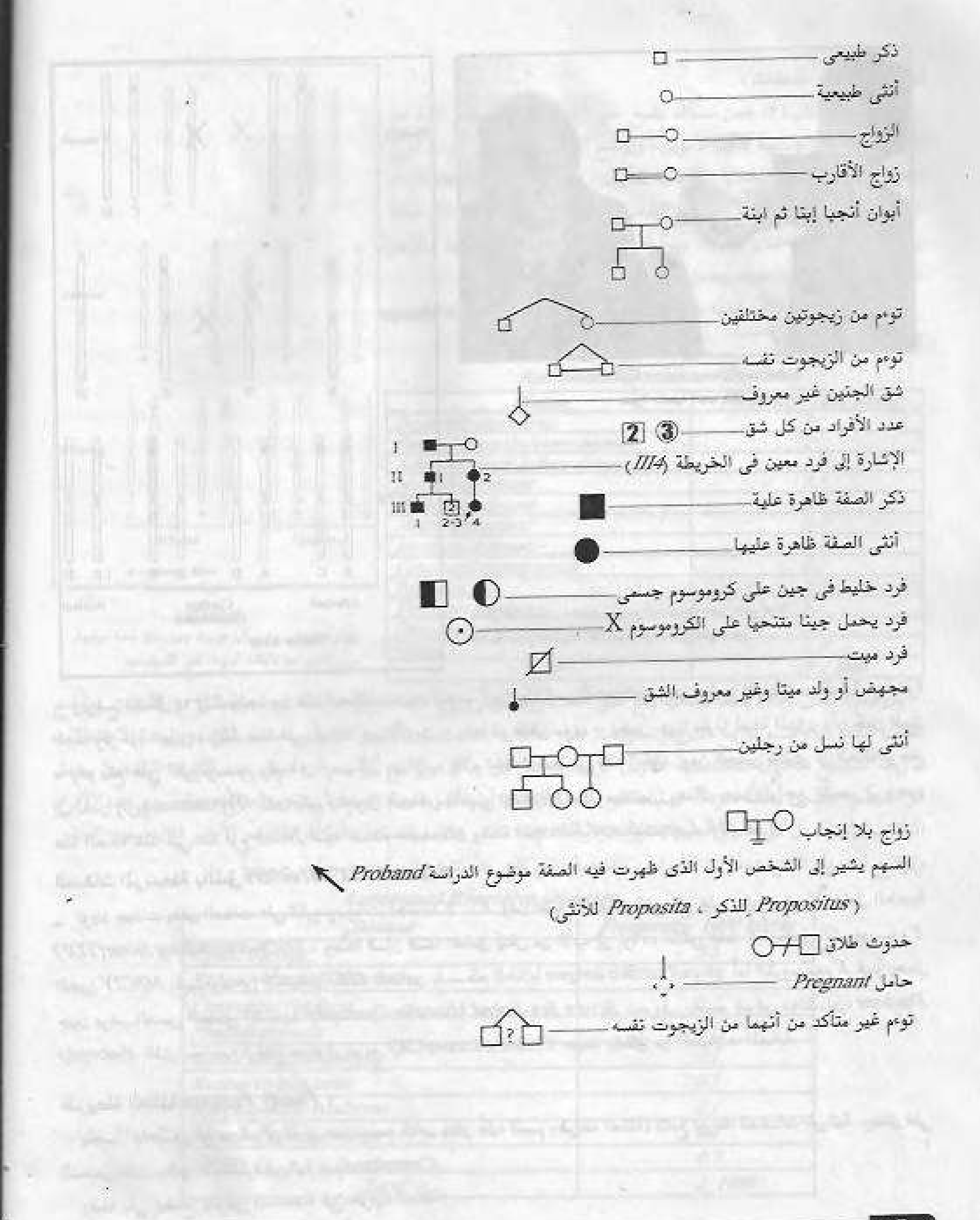
الصفات المرتبطة بالشق *Sex-linked Characters* :

توجد جينات بعض الصفات على الكروموسومات الجنسية *Y* ، *X*. ومن أمثلة الجينات التى تقع على الكروموسوم *Y* عامل الخصية *Testis-determining factor(TDF)* ، وبذا فإن هذا العامل يُنقل من الأب إلى أولاده الذكور فقط. كما يحمل الكروموسوم *Y* الجين *MIC2Y* المسئول عن الأنتيجن *12E7* الخاص بأسطح الخلايا *A cell surface antigen*. أما الكروموسوم *X* فهو يحمل جين مرض الضمور العضلى الشديد *Severe Sex-linked Muscular Dystrophy* المعروف باسم «مرض دوتشين» *Duchene dystrophy* الذى يصاحبه ارتفاع مستوى إنزيم *Creatine kinase(CK)* حيث ينطلق من العضلات المصابة.

خريطة العائلة *Family Pedigree* :

يلجأ الباحثون فى مجال الوراثة إلى عمل رسم خاص يطلق عليه اسم «خريطة العائلة» لتتبع توريث الصفات الوراثية. ويطلق على الشخص الذى يطلب الاستشارة الوراثية اسم *Consultand*.

وفيما يلى إيضاح بالرموز المستعملة فى خرائط العائلة:


ذكر طبيعى
أنثى طبيعية
الزواج
زواج الأقارب
أبوان أنجبا إبنا ثم ابنة
توم من زيجوتين مختلفين
توم من الزيجوت نفسه
شق الجنين غير معروف
عدد الأفراد من كل شق
2
3
الإشارة إلى فرد معين فى الخريطة (III4)
I
II
III
1
2
2-3
4
ذكر الصفة ظاهرة علية
أنثى الصفة ظاهرة عليها
فرد خليط فى جين على كروموسوم جسمى
فرد يحمل جينا متنحيا على الكروموسوم X
فرد ميت
مجهض أو ولد ميتا وغير معروف الشق
أنثى لها نسل من رجلين
زواج بلا إنجاب
السهم يشير إلى الشخص الأول الذى ظهرت فيه الصفة موضوع الدراسة Proband
(Propositus للذكر ، Proposita للأنثى)
حدوث طلاق
حامل Pregnant
توم غير متأكد من أنهما من الزيجوت نفسه
?

ويوضح شكل ٣٧ خريطة لصفة سائدة مرتبطة بالكروموسوم (X)

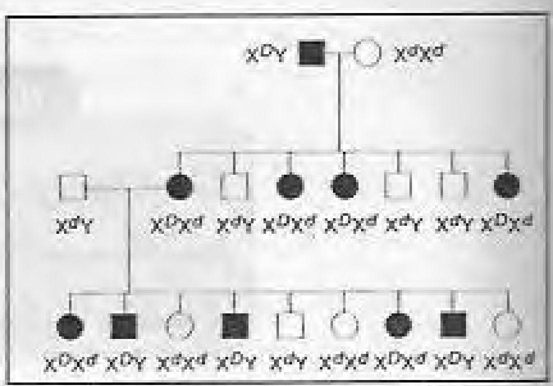
كما يوضح شكل ٣٨ خريطة لصفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم (X)

ويوضح شكل ٣٩ بعض ملامح وجه الإنسان التي تؤخذ في الاعتبار عند تشخيص بعض حالات الأمراض الوراثية.

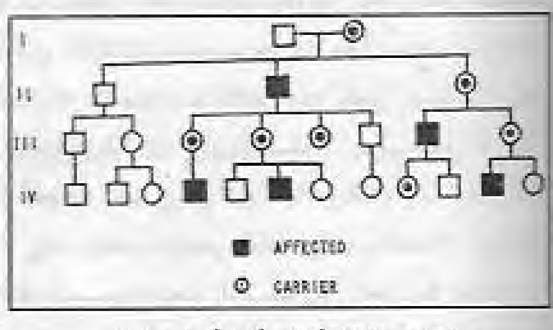
وفيما يلي بعض الصفات الجسمية غير السوية *Dysmorphic features* التي تستخدم في تشخيص بعض المشاكل الوراثية في الإنسان:

- ازدياد المسافة بين إنسانى العينين *hypertelorism*.
- نقص المسافة بين إنسانى العينين *hypotelorism*.
- طول المسافة بين الزاويتين الداخليتين للعينين *telecanthus* ولكن المسافة بين إنسانى العينين لم تزد.
- الحدود العليا لإتصال الأذن بالرأس تقع أسف الخط الواصل بين إنسانى العينين، وهو ما يوصف بأنه *low-set ears*.
- الزاوية الخارجية للعين تقع أعلى من الزاوية الداخلية لها، وهو مايوصف باسم الميل أو الانحراف المغول *Mongoloid slant*.
- الزاوية الداخلية للعين تقع أعلى من الزاوية الخارجية لها، وهو مايوصف باسم الميل المضاد للانحراف المتغول *Antimongoloid slant*.
- وجود ثنية من الجلد فوق الزاوية الداخلية للعين *Epicanthic fold*.
- قصر طول المسافة بين السطح الأمامى والسطح الخلفى للجمجمة *Brachycephaly*.
- ازدياد طول المسافة بين السطح الأمامى والسطح الخلفى للجمجمة *Dolichocephaly*.
- انحناء الأصبع الخامس باليد إلى الداخل *Clinodactyly*.
- وجود تغضن عرضى واحد فى راحة اليد وهو ما يطلق عليه اسم *Simian crease*. وتوجد هذه الحالة فى بعض الأفراد المصابين بعرض داون أو عرض إدوارد أو عرض باتو (انظر الفصل السادس).

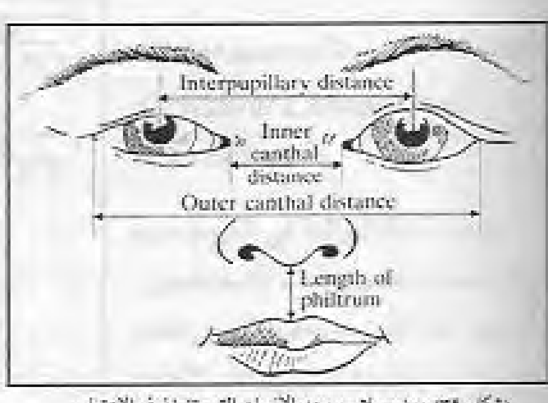
❑❑❑



(شكل ٣٧) خريطة أنساب لثلاثة أجيال توضح توريث جين مرضى سائد يقع على الكروموسوم X يرمز للكروموسوم X الذى يحمل الجين المرضى السائد بالرمز X^D وللكروموسوم X الذى يحمل الجين الطبيعى المتنحى بالرمز X^d



(شكل ٣٨) خريطة أنساب لأربعة أجيال توضح توريث صفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم X



(شكل ٣٩) بعض ملامح وجه الإنسان التى تؤخذ فى الاعتبار عند تشخيص بعض طرز الخلل الوراثية

الفصل الثالث

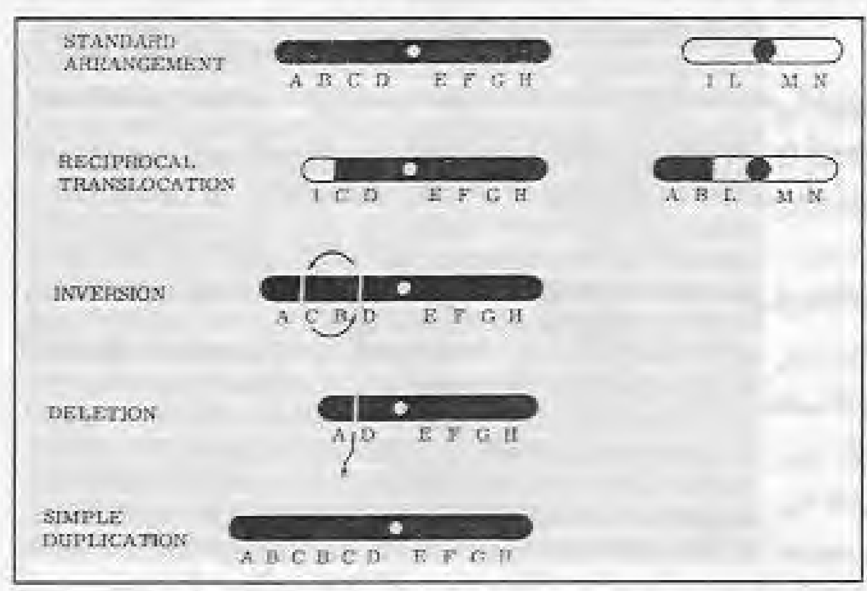
الشذوذ الكروموسومى - الجينات - طفرات الجينات - طفرات صندوق التماثل - الجينات الكاذبة الأجزاء الوراثية المتنقلة - إصلاح الدنا

الشذوذ العددى للكروموسومات *Numerical Chromosome Aberrations*:

يحدث أثناء الانقسام الاختزالي لتكوين الجاميطات أن يختل تصيب الخلايا الناتجة من الكروموسومات ليصبح أقل أو أكثر من نصف عدد الكروموسومات. وأغلب الحالات التى تصيب الجاميطات في الإنسان هى احتواء الجاميطة على ٢٤ أو٢٢ كروموسومًا وبهذا يختل عدد الكروموسومات بعد الإخصاب ليتكون زيجوت يحتوى على ٤٧ أو٤٥ كروموسومًا، أى إما أن يحتوى على ثلاث نسخ من أحد الكروموسومات *Trisomy* وإما أن تحتوى خلاياه على نسخة واحدة من أحد الكروموسومات *Monosomy* على الترتيب. وتنشأ هذه الحالة عند عدم فك الارتباط *non-disjunction* (أثناء الطور الابتعادى *anaphase* فى الانقسام الاختزالى) بين الكروموسومين المتشابهين أو بين الكروماتيدين الأخوين، وبذا يتجهان معا إلى خلية واحدة وتحرم الخلية الأخرى من هذا الكروموسوم أو الكروماتيد. وبذا يكون لدينا جاميطة تحتوى على ٢٤ كروموسومًا أو جاميطة تحتوى على ٢٢كروموسومًا، وعند حدوث الإخصاب يتكون لدينا زيجوت يحتوى على ٤٧ كروموسومًا أو٤٥ كروموسومًا كما سبق القول. وفى الحالتين يؤدى ذلك إلى تكوين فرد يعانى من مشاكل متعددة بسبب اختلال البناء الكروموسومى له، كما سنرى فى الفصل السادس. وأحيانا تنشأ حالة من التنوع الفسيفسائى *mosaic* كأن تحتوى بعض خلايا الفرد على العدد الطبيعى من الكروموسومات (٤٦) ويحتوى البعض الآخر على عدد (٤٧) كروموسوما. وينتج ذلك عن شذوذ كروموسومى اعترى إحدى الخلايا أثناء الانقسامات الخلوية المتتابعة فى المراحل الأولى لتكوين الجنين.

الشذوذ التركيبى للكروموسومات *Structural Chromosome Aberrations*

تترتب المادة الوراثية فى الكروموسوم وفق نسق معين يوصف بأنه طبيعى، ويضمن هذا الترتيب سلامة تعبير الجين عن نفسه. ولكن يحدث فى بعض الأحيان أن يضطرب موقع جين أو أكثر مما يؤدى إلى مشكلة طبية تخضع لقواعد التوريث إذا ما أصاب هذا الاضطراب الجاميطات. ويوضح شكل (٤٠) نماذج من هذه الاضطرابات فى مادة الكروموسومات ومنها ما يلى:



(شكل ٤٠) رسم يوضح أكثر طرز الشذوذ التركيبية للكروموسومات. الرسم العلوى لكروموسومين غير متناظرين فى الحالة السوية، يلى ذلك الانتقال المتبادل - الانقلاب - البتر - التضاعف

(أ) النقل *Translocation*:

قد يكون ذلك على شكل نقل متبادل *reciprocal translocation* حيث يحدث كسر عند طرف كل من كروموسومين ويتم تبادل القطعتـين المنفصلتـين. وقد يكون النقل على صـورة التحام مركزى *Centric Fusion* يوصف بأنه *Robertsonian* (نسـبة إلى العالم *Robertson*)، ويتم ذلك بين كروموسومين طرفى السنترومير *acrocentric* حيث يحدث كسر فى كل منهما قرب السنترومير ويتلاشى الجزآن الصغيران الناتجان بينما يلتحم الجزآن اللذان يحملان الســنترومير معا وبذا يحتوى الكروموســوم الناتج على سنتروميرين *Dicentric*، وقد يكون النقل بالإيلاج *insertional* حيث يحدث كســران فى كروموســوم وكســر واحد فى كروموسوم آخر ثم تنتقل القطعة المنفصلة من الكروموسوم الأول لتلتحم عند موقع الكسر فى الكروموسوم الثانى.

(ب) البتر *Deletion* والكروموسوم الحلقى *Ring chromosome*:

فى هذه الحالة يفقد الكروموسوم جزءا من مادته، وعادة يتلاشى الجزء المبتور مادام يفتقد السنترومير *acentric fragment*. وإذا ما حدث بتر فى ذراعى الكروموسوم توصف النهايات الجديدة بأنها لاصقة *sticky* ذلك أن الكروموسوم يلتف ويلتصق نهايتاه معا ويوصف الكروموسوم بأنه حلقى *ring chromosome*.

(جـ) التضاعف *Duplication*:

فــى هذه الحالة يحدث تضاعف لجزء من مادة الكروموســوم، ويرجــع ذلك إلى ما يحدث خلال خطوتى التصالب *Chiasmata* والعبور *Crossing over* اللتين تحدثان خلال الانقسام الاختزالى الذى تنتج عنه الخلايا التناسلية، حيث يحدث عبور غير متكافئ بين الكروموسومين المتماثلين *unbalanced crossing over* يؤدى إلى زيادة فى أحدهما ونقص فى الآخر.

(د) الانقلاب *Inversion*:

وفيه يحدث كســران فى الكروموســوم وتلتف المنطقة الواقعة بين الكســرين ١٨٠° ليعاد اتصالها بباقى الكروموســوم. وإذا كان الكســران على أحد جانبى الكروموســوم يوصف الانقلاب بأنه *Paracentric*، وإذا وقع السنترومير بين الكسرين يوصف الانقلاب بأنه *Pericentric*.

(هـ) الكروموسوم المتساوى *Isochromosome*:

هذا نمط غير ســوى من الكروموســومات حدث فيه فَقْدٌ أو بتر لأحد ذراعى الكروموســوم وتضاعف الذراع الآخر. وقد ينشأ هذا الطراز عن طريق كســر الســنترومير - أثناء الانقسام الخلوى - عرضيا بدلا من كســره فى اتجاه طوى وبذا يحتوى كل كروموسوم ناتج عن ذراع من كل من الكروماتيدين بمعنى أن كل كروموسوم تتضاعف فيه نفس الجينات (لأنه يتكون من نفس الذراع من كل كروماتيد) وتنقصه جينات الذراع الآخر.

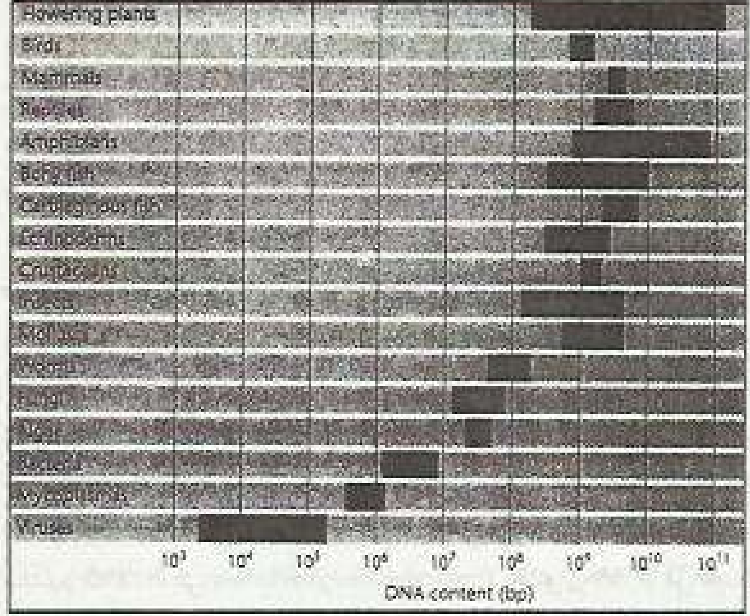
وهناك اتفاق بين المشــتغلين فى علم الوراثة الخلوية *Cytogenetics* على اســتخدام رموز معينة للدلالة على الطرز المختلفة من الشذوذ الكروموسومى، والجدول الآتى يشمل هذه الرموز ودلالة كل منها.

الرمز	دلالته
p	الذراع القصير للكروموسوم
q	الذراع الطويل للكروموسوم
pter	طرف الذراع القصير للكروموسوم *p- terminal*
qter	طرف الذراع القصير للكروموسوم *q- terminal*
cen	السنترومير
h	عدم تجانس أشكال الكروموسوم فى الأفراد *heteromorphism* (وسيشار إلى أسباب ذلك بعد قليل)
del	بتر *deletion*
dic	ثنائى السنترومير *dicentric*
dup	تضاعف *duplication*
i	كروموسوم متساوى *Isochromosome*
ins	إيلاج *insertion*
inv	انقلاب *inversion*
mat	أمى الأصل *maternal origin*
pat	أبوى الأصل *paternal origin*
r	كروموسوم حلقى *ring chromosome*
t	انتقال *translocation*
/	فسيفسائى البناء الكروموسومى *mosaicism*
+/-	إذا ذكرت قبل رقم الكروموسوم فإنها تعنى زيادة أو نقص كروموسوم كامل
+/-	إذا ذكرت بعد رقم الكروموسوم فإنها تعنى زيادة أونقص جزء من الكروموسوم

الجينوم *The Genome* :

يقصد بالجينوم تسلسل القواعد النيتروجينية فى مجمل المادة الوراثية للكائن. وهناك مايعرف باسم *C-value* وهى حجم نصف الجينوم *haploid genome* لكائن ما. وتبلغ هذه القيمة فى أصغر الفيروسات 3.5×10^{3}.

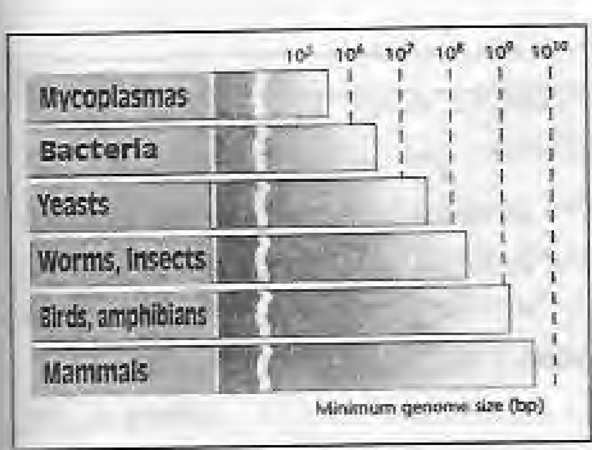
وتمثل النباتات الزهرية أكبر مجموعات الأحياء من حيث حجدم الجينوم (أكثر من 10^{11} *bp*)، يلى ذلك البرمائيات (أقل قليلا من 10^{11} *bp*) ثم الأسماك العظمية (10^{11} *bp*) ثم الأسماك الغضروفية؛ ويلى ذلك الثدييات والحشرات والرخويات، وذلك على أساس الحد الأقصى لقيمة *C-value* فى كل مجموعة (شكل٤١). ويوضح الجدول فى مقدمة الكتاب الجهود المبكرة للعلماء فى الكشف عن جينوم عدد من الكائنات منها الإنسان.



(شكل ٤١) قيمة جينوم المجموعة النصفية لبعض مجموعات المخلوقات

كما يوضح شكل ٤٢ تصاعد الحد الأدنى لحجم الجينوم *minimum genome size* مع التصاعد التطورى لمجموعة من الكائنات الحية.

وتجدر الإشارة إلى أن هناك اختلافا فى حجم الجينوم بين الأفراد من البشر، ويمكن ملاحظة انعكاس ذلك على اختلاف أطوال بعض الكروموسومات فى مجموعة من الأفراد ويعرف ذلك باسم «عدم تجانس أشكال الكروموسوم *Chromosome heteromorphisms*» ويرجع ذلك إلى الأسباب الآتية:



(شكل ٤٢)
الحد الأدنى لحجم الجينوم فى مجموعة من الكائنات

١ – وجود مناطق *DNA* تكرارية لاتنسخ *non– transcribed repetitive DNA* متنوعة الأحجام فى الأفراد خاصة فى الذراع الطويل للكروموسوم *Y* ويؤدى ذلك إلى اختلاف طول الكروموسوم *Y* بين الأفراد.

٢ – تنوع حجم الكروماتين المخالف *heterochromatin* فى منطقة السنترومير.

٣ – تباين أحجام المناطق من *DNA* التى تعرف بالنجوم *Satellites*. وقد استُغل ذلك معمليا فى التمييز بين الأفراد كما سنرى فى الفصل الخامس.

٤ – وجود المناطق الهشة *fragiles sites* التى يتباين فيها حجم *DNA* بين الأفراد، وعند هذه المناطق يسهل كسر الكروموسوم كما سنرى فى الفصل السادس.

الجينات *The Genes* : (شكلان ملونان ٤٣، ٤٤)

الجين هو منطقة من الحمض النووى *DNA* لها دور وظيفى محدد وهى تُنسخ لينتج عنها جزئ الحمض النووى *RNA* الذى يقوم فى النهاية بوظيفة معينة وذلك فى التوقيت الصحيح من حياة الكائن والمكان الصحيح من جسمه. ويحمل الجين عند أحد طرفيه جزءا يعرف باسم المنطقة المنظمة *regulatory region*، وهى تستقبل إشارة *signal* معينة ترد من أجزاء أخرى من الجينوم أو من البيئة بما يؤدى إلى تحفيز عملية النسخ. وعند بداية عملية النسخ يرتبط إنزيم *DNA polymerase* مع تتابعات الحمض النووى *DNA* عند جزء من المنطقة المنظمة تقع مجاورة للمنطقة التى ستنسخ. ويطلق على هذه التتابعات اسم بروموتار *promoter* أما الطرف الآخر للجين فهو يحمل إشارة إنهاء «*Termination signal*» تنهى عملية النسخ. وينطبق الوصف السابق على جينات الكائنات أوليات النواة *prokaryotes*. أما فى الكائنات حقيقيات النواة *Eukaryotes* فإن الجين يحتوى على أجزاء غامضة الوظيفة تعرف باسم «إنترونات *Introns*»، بينما تعرف الأجزاء الأخرى باسم «إكسونات *Exons*». ويتم نسخ الانترونات – كجزء من الجين – مع الإكسونات إلى الحمض النووى *m-RNA* ثم يتم قص الأجزاء من هذا الحمض التى كونتها الإنترونات، بينما تلتحم *splice* الأجزاء الأخرى من حمض *m-RNA* التى نسختها الإكسونات وذلك بالاستعانة بإنزيمات تعرف باسم *spliceosomes* ومما سبق ندرك أن الجين يتكون من جزء منظم وإشارة إنهاء وجزء ينسخ يحتوى على إنترونات وإكسونات. وتجدر الإشارة إلى أن عدد الإكسونات فى الجين يساوى (عدد الإنترونات + ١). كما يلاحظ فى الثدييات بصفة عامة كبر حجم الجين (يبلغ فى المتوسط *16.6kb*) بينما يقل طول حمض *m-RNA* الناتج عن الجين كثيرا عن ذلك (يبلغ فى المتوسط *2.2kb*). ويرجع هذا إلى كبر حجم الإنترونات وكثرتها فى الثدييات. كما يقع بين الجينات عادة أجزاء متفاوتة الأطوال من الحمض النووى *DNA* تعرف باسم *Intergenic regions* وهذه لا يجرى نسخها وهى تعرف أيضا باسم *Nontranscriped Spacers*. وفى البكتريا يتفاوت حجم الجينوم مابين *0.58Mb* فى *Mycoplasma genitalium* إلى حوالى *8 Mb* فى *Saccharopolyspora erythraea* ويرجع هذا التفاوت الكبير فى حجم الجينوم هنا إلى تفاوت فى عدد الجينات وليس إلى الإنترونات – وهى نادرة جدا فى البكتيريا – ولا إلى المناطق البينية التى سبقت الإشارة إليها. ويبلغ أقل عدد من الجينات ممكن أن يتواجد فى البكتيريا حوالى ٣٠٠ جين.

ويوضح البيان التالى أعداد الجينات في عدد من الكائنات :

بكتيريا	*E. coli*	٤٠٠٠
خميرة الخبز	*Saccharomyces cerevisiae*	٦٠٠٠
دودة خيطية	*Caenorhabditis elegans*	١٣٥٠٠
نبات	*Arabidopsis thaliana*	٢٥٠٠٠
الإنسان	*Homo sapiens*	٤٠,٠٠٠

وتجدر الإشارة إلى أن الجينات تتنوع وظائفها العامة، فعلى سبيل المثال هناك جينات مسئولة عن إنتاج مركبات بنائية وأخرى مسئولة عن تنظيم عمل جينات أخرى. ويطلق على الطراز الأول اسم جينات تركيبية *Structural genes* والثانى اسم جينات تنظيمية *Regulatory genes*.

ويوضح شكل (٤٥) خريطة جينية للإنسان *Human gene map* موقع على الكروموسومات فيها عدد من الجينات الخاصة بالعديد من الصفات الوراثية.

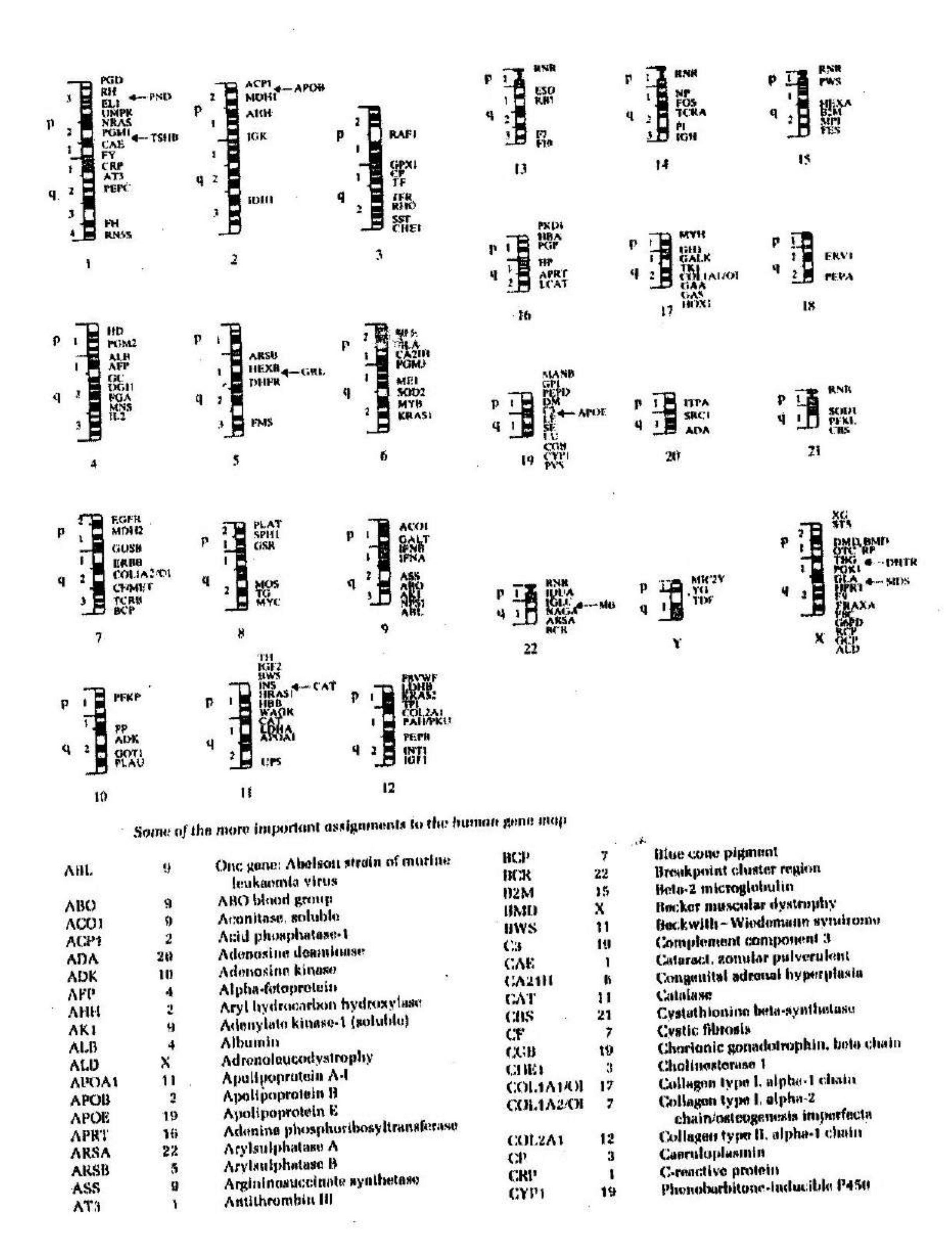
وبالنسبة لمجموعات الدم المشار إليها فى خريطة الجينات سالفة الذكر تجدر الإشارة إلى أن هذه المجموعات تعتمد على طبيعة الأنتجينات على سطح خلايا الدم الحمراء، وهناك حوالى ٤٠٠ مجموعة من هذه الأنتجينات. ويوضح الجدول الآتى بعض طرز مجموعات الدم فى الإنسان.

Examples of human blood groups

Blood group	*Chromosomal location*
ABO	*9q34*
Rhesus	*1p34-p36.2*
Kell	*7*
Duffy	*1p21-q23*
Kidd	*2*
Lutheran	*19*
Lewis	*19*
P1	*22q11*
MNS	*4q28-31*

طفرات الجينات :

تمثل بعض الطفرات أحد أسباب الأمراض الوراثية. ويعتبر جزيء الحمض النووى *DNA* من ضمن أكثر الجزيئات البيولوجية حساسية للمؤثرات الخارجية والداخلية مما يجعله عرضة للتغيير على رغم أن انتقال الصفات الوراثية من جيل إلى جيل يتطلب ثبات تركيب هذا الجزئ. ويتأثر تركيب جزئ *DNA* بالإشعاع المؤين *ionizing radiation*، والأشعة فوق البنفسجية *ultraviolet radiation* والطاقة الحرارية *thermal energy* وكذلك يتأثر بالكثير من المواد الكيميائية منها ماينتج أصلا من داخل الخلية ذاتها خلال العمليات الحيوية. وتعرف التغيرات الحادثة فى جزئ الحمض النووى باسم طفرات *mutations*، وتعرف العوامل التى تسبب الطفرات باسم مُطفرات *mutagens*. وطفرات الجينات لا يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئى إذ إنها تكون على المستوى الجزيئى، وهناك وسائل معملية أخرى للكشف عنها. وكثيرا ما يطلق على الجين الأصلى غير الطافر وصف *wild-type* أى



Some of the more important assignments to the human gene map

ABL	9	Onc gene: Abelson strain of murine leukaemia virus
ABO	9	ABO blood group
ACO1	9	Aconitase, soluble
ACP1	2	Acid phosphatase-1
ADA	20	Adenosine deaminase
ADK	10	Adenosine kinase
AFP	4	Alpha-fetoprotein
AHH	2	Aryl hydrocarbon hydroxylase
AK1	9	Adenylate kinase-1 (soluble)
ALB	4	Albumin
ALD	X	Adrenoleucodystrophy
APOA1	11	Apolipoprotein A-I
APOB	2	Apolipoprotein B
APOE	19	Apolipoprotein E
APRT	16	Adenine phosphoribosyltransferase
ARSA	22	Arylsulphatase A
ARSB	5	Arylsulphatase B
ASS	9	Argininosuccinate synthetase
AT3	1	Antithrombin III
BCP	7	Blue cone pigment
BCR	22	Breakpoint cluster region
B2M	15	Beta-2 microglobulin
BMD	X	Becker muscular dystrophy
BWS	11	Beckwith – Wiedemann syndrome
C3	19	Complement component 3
CAE	1	Cataract, zonular pulverulent
CA21H	6	Congenital adrenal hyperplasia
CAT	11	Catalase
CBS	21	Cystathionine beta-synthetase
CF	7	Cystic fibrosis
CGB	19	Chorionic gonadotrophin, beta chain
CHE1	3	Cholinesterase 1
COL1A1/OI	17	Collagen type I, alpha-1 chain
COL1A2/OI	7	Collagen type I, alpha-2 chain/osteogenesis imperfecta
COL2A1	12	Collagen type II, alpha-1 chain
CP	3	Caeruloplasmin
CRP	1	C-reactive protein
CYP1	19	Phenobarbitone-inducible P450

(شكل ١٥) خريطة جينات الانسان Human gene map عليها توقيع بعض الجينات الهامة

Symbol	Chromosome	Description
DGI1	4	Dentinogenesis imperfecta
DHFR	5	Dihydrofolate reductase
DHTR	X	Dihydrotestosterone receptor
DMD	X	Duchenne muscular dystrophy
DM	19	Myotonic dystrophy
EGFR	7	Epidermal growth factor, receptor
EL1	1	Elliptocytosis-1
ERBB	7	Oncogene ERBB
ERV1	18	Oncogene ERV1
ESD	13	Esterase D
F7	13	Clotting factor VII
F8C	X	Clotting factor VIII
F8VWF	12	von Willebrand factor/disease
F9	X	Clotting factor IX
F10	13	Clotting factor X
FES	15	Onc. gene: feline sarcoma virus
FGA	4	Fibrinogen, alpha chain
FH	1	Fumarate hydratase
FMS	5	Oncogene FMS (McDonough feline sarcoma virus)
FOS	14	Oncogene FOS: FBJ osteosarcoma virus
FRAXA	X	Fragile X syndrome
FY	1	Duffy blood group
GAA	17	Acid alpha-glucosidase
GALK	17	Galactokinase
GALT	9	Galactose-1-phosphate uridyltransferase
GAS	17	Gastrin
GC	4	Group-specific component
GCP	X	Green cone pigment (deutan colourblindness)
GH1	17	Growth hormone
GLA	X	Alpha-galactosidase A
GOT1	10	Glutamate oxaloacetate transaminase soluble
G6PD	X	Glucose-6-phosphate dehydrogenase
GPI	19	Glucose phosphate isomerase
GPX1	3	Glutathione peroxidase-1
GRL	5	Glucocorticoid receptor
GSR	8	Glutathione reductase
GUSB	7	Beta-glucuronidase
HBA	16	Haemoglobin alpha chain
HBB	11	Haemoglobin beta chain
HD	4	Huntington disease
HEXA	15	Hexosaminidase A
HEXB	5	Hexosaminidase B
HFE	6	Haemochromatosis
HLA	6	Human leucocyte antigens
HOX1	17	Homeo box region 1
HP	16	Haptoglobin
HPRT	X	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase
HRAS1	11	Harvey rat sarcoma-1 proto-oncogene
IDH1	2	Isocitrate dehydrogenase, soluble
IDUA	22	Alpha-1-iduronidase
IFNA	9	Interferon, leucocyte
IFNB	9	Interferon, fibroblast
IGF1	12	Insulin growth factor 1
IGF2	11	Insulin-like growth factor 2
IGH	14	Immunoglobulin heavy chain gene cluster
IGK	2	Gene (cluster) for kappa light chain
IGLC	22	Gene (cluster) for lambda light chain
IL2	4	Interleukin 2
INS	11	Insulin
INT1	12	Oncogene INT: putative murine mammary cancer oncogene
ITPA	20	Inosine triphosphatase
KRAS1	6	Kirsten rat sarcoma proto-oncogene-1
KRAS2	12	Kirsten rat sarcoma proto-oncogene-2
LCAT	16	Lecithin–cholesterol acyltransferase
LDHA	11	Lactate dehydrogenase A
LDHB	12	Lactate dehydrogenase B
LE	19	Lewis blood group
LU	19	Lutheran blood group
MANB	19	Lysosomal alpha-D-mannosidase
MB	22	Myoglobin
MDH1	2	Malate dehydrogenase, soluble
MDH2	7	Malate dehydrogenase, mitochondrial
ME1	6	Malic enzyme
MET	7	Oncogene: MET
MIC2Y	Y	Surface marker recognized by monoclonal antibody 12E7
MNS	4	MN blood group
MOS	8	Onc gene: Moloney murine sarcoma virus
MPI	15	Mannose phosphate isomerase
MYB	6	Onc gene: avian myeloblastosis virus
MYC	8	Onc gene: myelocytomatosis virus
MYH	17	Myosin heavy chain
NAGA	22	N-Acetyl-alpha-D-galactosaminidase
NP	14	Nucleoside phosphorylase
NPS1	9	Nail–patella syndrome
NRAS	1	Oncogene NRAS
OTC	X	Ornithine transcarbamylase
PAH/PKU	12	Phenylalanine hydroxylase/phenylketonuria
PEPA	18	Peptidase A
PEPB	12	Peptidase B
PEPC	1	Peptidase C
PEPD	19	Peptidase D
PFKL	21	Phosphofructokinase, liver
PFKP	10	Phosphofructokinase, platelet
PGD	1	6-Phosphogluconate dehydrogenase
PGK1	X	Phosphoglycerate kinase
PGM1	1	Phosphoglucomutase-1
PGM2	4	Phosphoglucomutase-2
PGM3	6	Phosphoglucomutase-3
PGP	16	Phosphoglycolate phosphatase
PI	14	Alpha-1-antitrypsin
PKD1	16	Adult polycystic kidney disease
PLAT	8	Tissue plasminogen activator
PLAU	10	Urokinase plasminogen activator
PND	1	Pronatriodilatin
PP	10	Inorganic pyrophosphate
PVS	19	Poliovirus sensitivity
PWS	15	Prader–Willi syndrome
RAF1	3	Oncogene RAF1
RB1	13	Retinoblastoma
RCP	X	Red cone pigment (protan colourblindness)
RH	1	Rhesus blood group

تابع (شكل ٤٥)

RHO	3	Rhodopsin
RN5S	1	5S RNA gene(s)
RNR	13–15 21, 22	Ribosomal RNA
RP	X	X-linked retinits pigmentosa
SE	19	Secretor
SIDS	X	Mucopolysaccharidosis type II
SPH1	8	Spherocytosis
SOD1	21	Superoxide dismutase, soluble
SOD2	6	Superoxide dismutase, mitochondrial
SRC1	20	Oncogene SRC (Rous sarcoma)
SST	3	Somatostatin
STS	X	Steroid sulphatase
TBG	X	Thyroid binding globulin
TCRA	14	T-cell receptor alpha polypeptide
TCRB	7	T-cell receptor beta chain
TDF	Y	Testis determining factor
TF	3	Transferrin
TFR	3	Transferrin receptor
TG	8	Thyroglobulin
TH	11	Tyrosine hydroxylase
TK1	17	Thymidine kinase, soluble
TPI	12	Triose phosphate isomerase
TSHB	1	Thyroid stimulating hormone, beta polypeptide
UMPK	1	Uridine monophosphate kinase
UPS	11	Uroporphyrinogen-1 synthase
WAGR	11	Wilms tumour/aniridia/ gonadoblastoma/retardation
XG	X	Xg blood group
YG	Y	Y homologue of Xg

تابع (شكل ٤٥)

الجين الطبيعى الذى لم يطرأ عليه تغيير. ومن الثابت أن المادة الوراثية لديها آليات لمعالجة التغيرات الحادثة بها لإعادتها إلى حالتها السـوية، إلاّ أن نجاح هذه الآليات لا يتحقـق دائما. وإذا حدثت الطفرة فى خلية تناسـلية فإنها تورث، وقد تسـبب الطفرات فى الخلايا الجسمية سـرطانًا أو تعجل بحدوث الشيخوخة: وفيما يلى نماذج من هذه الطفرات:

Original DNA	CGATCGCAA	
Messenger RNA	GCU/AGC/GUU	
Codes for	ala/ser/val/	
(a) Frameshift mutation	DNA = mRNA	CGG*ATCGCAA GCC/UAG/CGU/U
Now codes for		ala/STOP
(b) Substitution mutation	DNA = mRNA	A*GATCGCAA UCUAGCGUU
Now codes for		ser/ser/val
(c) Samesense mutation	DNA = mRNA	CGG*TCGCAA GCCAGCGUU
Still codes for		ala/ser/val/

* = Mutation

(شكل ٤٦) طرز التغيرات فى الحمض النووى DNA وتداعياتها. السطر الأول يوضح القواعد النيتروجينية بالحمض النووى – السـطر الثانى يوضح حمض DNA الرسول الذى تم نسخه – السطر الثالث يوضح الأحماض الأمينية التى تم ترجمتها. عند a تم إضافة القاعدة النيتروجينية G إلى الحمض النووى مما أدى إلى تغير ثلاثيات الشفرات الوراثية ونشـأت شفرة إيقاف UAG. عند b حدث استبدال للقاعدة النيتروجينية C وبالتالى تغيرت الشـفرة الأولى مما أدى إلى وضع الحمض الأمينى ser بدلا من الحمض الأمينى ala. عند C حدث اسـتبدال للقاعدة الثالثة G ولكن الشـفرة الأولى الجديدة دلت على الحمض الأمينى نفسه ala.

الطفرات النقطية *Point Mutations*: (شكل ٤٦)

أولا: استبدال قاعدة *Base Substitution*:

حيث يسـتبدل فـى الحمض النـووى *DNA* للجين زوج مـن القواعد النيتروجينيـة بآخر. ويحدث ذلك فى نمطين.

(أ) استبدال انتقالى *Transition*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من نفس المجموعة الكيميائيـة، أى قاعدة من البيورينـات *Purines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها، فمثلا تستبدل *A* إلى *G* أو *G* إلى *A* -- أو تستبدل قاعدة من البيريميدات *Pyrimidines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسـها فمثلا تستبدل *C* إلى *T* أو *T* إلى *C*.

(ب) استبدال مستعرض *Transversion*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من المجموعة الكيميائية الأخرى، أى تستبدل قاعدة من البيورينات بقاعدة من البيريميدينات فمثلاً *C* إلى *A* *C* إلى *G* *T* إلى *A* *T* إلى *G*. أو تستبدل قاعدة من البيريميدينات بقاعدة من البيورينات، فمثلا *A* إلى *C* *A* إلى *T* *G* إلى *C* *G* إلى *T*. وفى جميع الحالات السـابقة تسـتبدل القاعدة على الشـريط الآخر لحمض *DNA* لينتج الارتباط الصحيح بين شريطى الحمض النووى *DNA*.

وينتج عن الطفرات النقطية أحد التداعيات الآتية:

١- استبدالات صامتة (لها الدلالة نفسها) ***Silent Substitution (Samesense matations)***:

وفيها تغير الطفرة شفرة أحد الأحماض الأمينية إلى شفرة أخرى للحمض الأميني نفسه. مثال ذلك تغير الشفرة *AGG* إلى الشفرة *CGG* وكلاهما للحمض الأميني أرجنين.

٢- طفرات عكسية ***Reverse mutations***:

وهذه تحدث على مرحلتين ، وليس لها تأثير في عملية النسخ، وهي على طرازين:

(أ) طفرات عكسية مثلية ***Ecact reverse mutations***:

وفيها تحدث طفرة نقطية تغير من مدلول الشفرة الوراثية ثم تحدث طفرة أخرى في نفس موقع الطفرة الأولى تعكس فعل الطفرة الأولى وتعيل الشفرة إلى حالتها الطبيعية.

AAA (Lys) wild-type —forward→ *GAA (Glu)* mutant —reverse→ *AAA (Lys)* wild-type

(ب) طفرات عكسية مكافئة ***Equivalent reverse mutations***:

وفيها تحدث طفرة نقطية فتنتج شــفرة تدل على حمض أميني مختلف ثم تحدث طفرة نقطية أخرى للشــفرة الجديدة لتعطي شفرة تدل على الحمض الأميني الأصلي ولكنها شفرة مختلفة عن الأولى إذ إن لمعظم الأحماض الأمينية أكثر من شفرة. وفي حالات أخرى تحدث للشــفرة الوراثية طفرة نقطية فتنتج شــفرة تدل على حمض أميني ذي خواص تختلف عن خواص الحمض الأميني الأول ثم تحدث طفرة أخرى للشــفرة نفســها ينتج عنها شــفرة تخالف الشفرة الأولى وتدل على حمض أميني يختلف عن الحمض الأميني الأول ولكن يشابهه في خواصه.

UCC (Ser) wild-type —forward→ *UGC (Glu)* mutant —forward→ *AGC (Ser)* wild-type

CGC (Arg, basic) wild-type —forward→ *CCC (Pro-not basic)* mutant ——→ *CAC (His, basicc)* Pseudo-wild-type

٣- طفرات تغير الدلالة ***Missense mutations***:

حيث تستبدل شفرة أحد الأحماض الأمينية بشفرة أخرى لحمض أميني آخر. وقد تكون الشفرة الجديدة لحمض أميني مشابه في خواصه للحمض الأول، مثال ذلك طفور الشفرة *AAA* للحمض الأميني ليسين إلى *AGA* للحمض الأميني أرجنين مما لا يغير كثيرا من خواص البروتين، وتوصف الطفرة بأنها طفرة «مناظرة» *Synonymous*. وعلى العكس من ذلك قد تكون الشفرة الجديدة لحمض أميني مختلف في خواصه عن الحمض الأول. مثال ذلك طفور الشــفرة *UUU* للحمض الأميني «فينيل آلانين» (وهو *hydrophobic*) إلى الشفرة *UCU* للحمض الأميني «سيرين» (وهو *Polar*) مما يغير من خواص البروتين. وتوصف الطفرة بأنها طفرة «غير مناظرة» *Nosynonymous*.

٤- طفرات غير دالة ***Nonsense mutations***:

وفيها تحل شــفرة إيقاف *Stop Codon* محل شــفرة أحد الأحماض الأمينية. مثال ذلك طفور الشــفرة *CAG* للحمض الأميني «جلوتامين» إلى شفرة الإيقاف *UAG*.

ثانيا: طفرات الإضافة أو الحذف *Addition or deletion mutations*:

وهذه تحدث لأزواج الدى أوكسي نيوكليوتيدات، وقد تحدث لزوج دى أوكسي نيوكليوتيد واحد *Single* أو لعدد من زواج الدى أوكسي نيوكليوتيدات *Multiple*.

وبمـا أن ترجمـة حمض *m-RNA* الناتج تتم على أسـاس كل ثلاثة نيوكليوتيدات متتالية فـإن هذا الطراز من الطفرات يغير مـن جميع الشـفرات التالية لموقع الطفرة حتى نهاية الجين، وبـذا توصف الطفرة بأنها طفرة «الزحزحة الشـاملة» *Frameshift mutation*.

ومن الجدير بالذكر أن طفرات الحمض النووى *DNA* لا تقتصر تداعياتها على ما يحدث منها فى المناطق التى تنسخ إلى *m-RNA* أو تترجم إلى بروتين، بل إن حدوث طفرات فى مناطق أخرى (مثل المناطق المنظمة والمناطق التى ترتبط بإشارات خلوية أو إنزيمات خلال عمليات النسـخ وحذف الإنترونات والترجمة)، غالبا ما يحول أيضا دون تأديتها لوظائفهما، أو يبطىء من أدائها مما يؤثر بالسلب على الأنشطة الحيوية. وبصفة عامة يصعب توقع تداعيات مثل هذه الطفرات لأنها تعتمد على اعتبارات متعددة.

آليات حدوث الطفرات:

تحدث الطفرات الجينية وفقا للآليات الثلاث الآتية:

أولا: استبدال قاعدة *Base replaxement*:

يحدث ذلك بسبب ظهور نظائر للقاعدة النيتروجينية *base analogs*، ويتم ذلك فى الظروف الآتية:

(أ) تتخذ كل قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع التى تدخل فى تركيب المادة الوراثية *DNA* نمطا معينا فى ترتيب ذراتها والروابط بين الذرات، ويعرف هذا النمط باسم «الهيئة كيتو *Keto form*»، وهى الهيئة الأكثر شيوعا (شكل ملون ٤٧) إلا أن هذه الهيئة قد تتخذ هيئة أخرى تعرف باسم «الهيئة إينول *Enol form*». ويعرف الانتقال من هيئة إلى أخرى باسم «الانتقال التكرارى *tautomeric shift*» كمـا يطلق على هذه النظائر اسـم «المتكـررات *tautomers*». والنقطة الهامة هنا أن الهيئة إينول لأية قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع لاتتزاوج مع قاعدة نيتروجينية أخرى وفق النظام الطبيعى. والشـىء نفسـه يحدث مع هيئة أخرى نادرة للقواعد النيتروجينية تعرف باسـم «الهيئة إميتو *Imino form*». ففى الشـكل الملون (٤٨) نجد أن القاعدة النيتروجينية فى أى من هيئاتها النادرة يرسـم بجانب الحرف الدال عليها (*). وعلى ذلك يرتبط C^* بالأدنين، T^* يرتبط بالجوانين، A^* يرتبط بالسيتوسين، G^* يرتبط بالثايمين.

وتؤدى هذه التغيرات فى ازدواج القواعد إلى حوث اسـتبدال انتقالى *Transition* نتيجة دورات تضاعف الحمض النووى *DNA* حيث نجد مثلا (شكل ٤٩ ملون) أن *A.T* تحل محل *G.C* (مع ملاحظة أن G^* سرعان ما تعود إلى الحالة *G*).

G.C → G. C → first round of replication → G.T and G.C*

G.T → second round of replication → G.C and A.T

والخلاصة هى إنتاج شكل طافر من الحمض النووى *DNA* نتيجة تغير هيئة الجوانين لفترة محدودة أثناء تضاعف هذا الحمض وذلك وفقا لتسلسل الأحداث الموضح.

وإذا حدث أثناء التضاعف (*A.T*) أن القاعدة الوافدة (الجوانين مثلا) حدث لها انتقال إلى الطراز *enol* فإنها سـوف ترتبط مع الثايمين وسيترتب على ذلك فى النهاية أن التضاعف سيعطى *G.C* وبذا يكون حدث استبدال انتقالى *transition* وفقا لما يلى:

A.T → first round of replication → A.T and G.T*

G.T → second round of replication → G.C and A.T

(ب) يحـدث ظهـور نظـير للقاعدة النيتروجينيـة هنا عندما تتأيـن القاعـدة تلقائيـا *spontaneously ionized*. فمثلا المركب *5-bromouracil (5-BU)* هـو نظـير للثايمـين ويحمل ذرة بـروم *bromine* فى موقع ذرة الكربون رقـم (*5*) بدلا من مجموعة CH_3 الموجـودة فـى الثايمين. ويرتبط هـذا المركب وهو على الهيئة *Keto* بالأدنين، أى إنه يحل محل الثايمين فى هذا الصدد (شـكل ملـون ٥٠أ). إلا أن وجـود ذرة الـبروم فى هذا المركب يؤدى غالبـا إلى تغيير توزيع الالكترونات فى حلقـة المركب مما ينتج عنه أحد مسارين هما: أن تظهر الهيئة *enol* للمركب أو أن تظهر للمركب هيئة متأنية *ionized*. وفى الحالة الأخيرة فإن المركب يزاوج القاعد النيتروجينية «جوانين» (شـكل ملون ٥٠ب)، وتكون النتيجة - مع توالى تضاعف المادة الوراثية - حدوث اسـتبدال انتقالى *G.T → A.T or A.T → G.C transition*.

ويعطى *2-aminopurine (2-AP)* مثالا آخر لمركب مطفر وهو يدخل في تركيب الحمض النووى *DNA* ليزاوج الثايمين بدلا من الأدنين (شكل ملون ٥١أ)، وبذلك فهو يعتبر نظيرا *analog* للأدنين. ولكن عند إضافة «بروتون» لهذا المركب *Protonated* فإنه عندئذ يزاوج السيتوسين: ويوصف ذلك بأنه «خطأ الازدواج» *mispairing* (شكل ملون ٥١ب). وعلى ذلك فإذا ازدوج *2-AP* مع الثايمين يحدث استبدال انتقالى *A.T→ G.C transition* عند حدوث تضاعف للحمض النووى *DNA*.

وإذا ما تزاوج *2-AP* مع السيتوسين فإن الاستبدال الانتقالى *G.C→ A.T* يحدث.

ثانيا: تغيير القاعدة *Base alteration*

هناك بعض المركبات الكيميائية التى تسبب طفرات ليس بسبب دخولها ضمن بناء الحمض النووى *DNA*، ولكن بسبب قدرتها على تغيير التركيب الكيميائى للقواعد النيتروجينية. ومن هذه المركبات عوامل الألكلة *Alkylating agents* مثل *Ethyl methanesulfonate (EMS) & nitrosoguanidine (NG)* (شكل ٥٢).

وتضيف هذه المركبات مجموعة مثيل أو مجموعة إثيل إلى القاعدة النيتروجينية.

(شكل ٥٢)

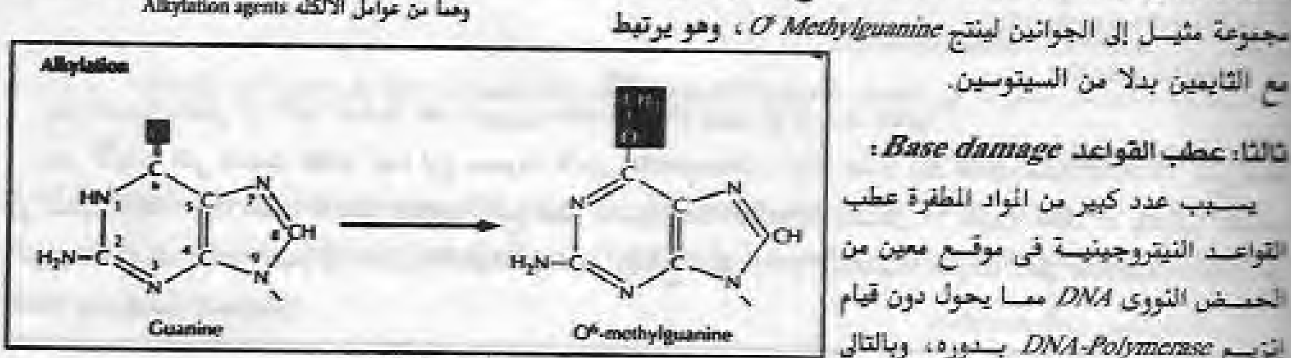
التركيب الكيميائى لمركبين يسببا الطفرات

Ethyl methanesulfonate (EMS)

Nitrosoguanide (NG)

وهما من عوامل الألكلة Alkylation agents

ويوضح (الشكل الملون رقم ٥٣) إضافة مجموعة الإثيل *alkylation* إلى ذرة الأوكسجين رقم ٤ فى كل من الجوانين والثايمين مما يجعل الجوانين يرتبط مع الثايمين ويجعل الثايمين يرتبط مع الجوانين، وفى الحالتين يمثل ذلك ازدواجًا خطأ *mispairing*. وفى حالة تغيير قاعدة الجوانين فإن تضاعف الحمض النووى سيؤدى إلى حدوث استبدال انتقالى *Transition G.C→A.T*. كما يوضح الشكل ٥٤ إضافة مجموعة مثيل إلى الجوانين لينتج *O⁶ Methylguanine*، وهو يرتبط مع الثايمين بدلا من السيتوسين.



(شكل ٥٤) ألكلة الجوانين

ثالثا: عطب القواعد *Base damage*:

يسبب عدد كبير من المواد المطفرة عطب القواعد النيتروجينية فى موقع معين من الحمض النووى *DNA* مما يحول دون قيام إنزيم *DNA-Polymerase* بدوره، وبالتالى لايحدث تضاعف للحمض النووى.

وهناك آلية خاصة تمكن هذا الإنزيم من ممارسة دوره فى المنطقة الواقعة بعد موقع العطب، وتعرف هذه الآلية باسم *(SOS bypass system)* فى إشارة إلى دورهما فى إنقاذ الخلية، ولكن موقع العطب سيشكل طفرة. وفى النهاية فالأمر يشكل موقفا أشبه بالمقايضة بين استمرار الخلية فى الحياة فى مقابل واقع وجود طفرة. ومن العوامل المسببة لعطب القواعد الأشعة فوق البنفسجية *Ultraviolet (UV)* التى ينتج عنها طرازان من العطب على نفس شريط الحمض النووى *DNA* هما:

a- Cyclobutane pyrimidine photodimer by acting on the 5,6 double bonds

(شكل ملون ٥٥ أ ، شكل ٥٦ ، ٥٧ ملون).

b- 6- 4 photoproduct of two adjacent pyrimidines

(شكل ملون ٥٥ب)

(شكل ٥٦) تأثير أشعة الشمس فوق البنفسجية فى بناء *dimer* فى جزئ الحمض النووى *DNA*

كذلك فإن الإفراز الفطرى أفلاتوكسين *Aflatoxin B₁)B₁* يرتبط بالجوانين عند ذرة النيتروجين فى الموقع رقم (٧) (شكل ٥٨ ملون) ويؤدى ذلك إلى انفصال الجوانين عن جزىء السكر الواقع عند جانب جزىء الحمض النووى *DNA*. ويوصف هذا الموقع الخالى من الجوانين بأنه *Apurinic Site* (شكل ٥٩ ملون) حيث إن الجوانين ينتمى إلى البيورينات. وفى هذه الحالة يعمل نظام *SOS* على وضع الأدنين أمام الموقع الخالى عند تضاعف الحمض النووى *DNA*. فإذا رمزنا للموقع الخالى بالرقم (٥) فإن استبدال مستعرض *Transversion* سيحدث وفقا لما يلى:

G.C→ 0.C→ 0.A plus G.C

0.A→ 0.A plus T.A

ومن الجدير بالذكر أن الآلية السابقة لفقد البيورين *Depurination* يمكن أن تحدث تلقائيا.

ومن الآليات التى تحدث تلقائيا أيضا نزع مجموعة الأمين *Deamination* ، وإذا حدث ذلك للسيتوسين *Cytosine* ينتج لدينا يوراسيل *Uracil* وإذا حدث للأدنين *Adenine* نتج هيبوزانسين *Hypoxanthine* (شكل ٦٠ ملون). كذلك قد يتعرض الحمض النووى *DNA* للمركبات الكيميائية المسرطنة فيتفاعل معها. ويوضح شكل (٦١) ارتباط مادة مسرطنة (مثل *Benzo(a)pyrene*) مع قاعدة نيتروجينية (الجوانين).

(شكل ٦١) ارتباط الجوانين مع المادة المسرطنة *Benzo(a)pyrene*

وفضلا على ذلك فإن عمليات التحول الغذائية الهوائية *aerobic Metabolism* يمكن أن ينتج عنها مركبات نشطة تعرف باسم *Oxygen Species* وهى تؤكسج الحمض النووى وتسبب تلفه *DNA Damage* ومن هذه المركبات:

Superoxide Radicals (O2)

Hydrogen Peroxide (H2O2)

Hydroxyl Radicals (OH)

ويوضح الشكل الملون (٦٢) تأثير هذه المواد النشطة على بعض المكونات الداخلة فى تركيب الحمض النووى *DNA*.

تمثيل الطرز المختلفة من الطفرات على تتابعات الحمض النووى *DNA*

يوضح (شكل ملون ٦٣) جدولا يمثل الطرز المختلفة من الطفرات لجملة بالإنجليزية تتكون كل كلمة من كلماتها من ثلاثة حروف أسوة بالشفرة الوراثية التى تتكون من ثلاث قواعد نيتروجينية، والجملة هى:

THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE

آليات حدوث الطفرات:

الطفرات التلقائية *Spontaneous Mutation*

هذه طفرات تحدث دون سبب معروف، فعلى سبيل المثال قد يصاب طفل بمرض وراثى لم يظهر من قبل فى أفراد عائلته، ويعزى ذلك إلى طفرة تلقائية حدثت فى بويضة الأم أو الحيوان المنوى للأب. ويختلف معدل حدوث الطفرات التلقائية باختلاف الجينات. وقد لوحظ أن الطفرة تشيع فى منطقة معينة من الجين تعرف باسم المناطق الساخنة *Hot Spots* وغالبا ما تتميز هذه المناطق باحتوائها على تكرارات لمجموعة من القواعد النيتروجينية مثل *CCC* أو *CG* أو *TATATA*.

الطفرات المحدثة *Induced Mutations*:

تحدث العديد من الطفرات فى الحمض النووى *DNA* تحت تأثير مواد كيميائية معينة أو تحت تأثير الإشعاع.

(أ) المواد الكيميائية المطفرة:

قام العالم الشهير إيمز *Bruce Ames* – من جامعة كاليفورنيا – بوضع قوائم بمواد كيميائية يمكنها أن تحدث طفرات فى الخلايا المختلفة، وتعرف التجارب فى هذا الصدد باسم *Ames Test*. ومن الكيماويات المطفرة نذكر ما يلى:

– افلاتوكسين ب *Aflatoxin B*

وهو إفراز فطر *Aspergillus flavus* الذى ينمو على بعض الأطعمة خاصة البندق والفول السودانى.

– بعض أصباغ الشعر مثل:

2-Amino 5-nitrophenol

2,4- diaminoanisole

2,5 diaminoanisole

2,4- diaminotoluene

p-phenylene diamine

– بعض مضافات الأغذية مثل *Furylfuramide*

– بعض المواد الكيميائية الموجودة فى مبيدات الآفات ومبيدات الأعشاب ودخان السجائر مثل *Nitrosamines*

– مركب *Proflavine* الموجود فى بعض العقاقير المستخدمة فى الطب البيطرى كمطهرات *Anitseptic*.

- مركب *Sodium nitrite* المستخدم فى تدخين اللحوم *Smoked meats*.

- مركب *Tris (2,3- dibromopropyl phosphate)* المستخدم كمعطل لاشتعال *Flame Retardant* ملابس نوم الأطفال *Children's Sleepwear*.

(ب) الطفرات والإشعاع المؤين *Mutations and ionizing radiation*

إذا ما تعرضت أجسام الكائنات الحية إلى الإشعاع عالى الطاقة فإن هذا الإشعاع يزيل إلكترونات من ذرات المركبات الكيميائية بالأنسجة فيحولها إلى أيونات موجبة، وترتبط الإلكترونات التى حررت بذرات أخرى فتتحول بذلك إلى أيونات سالبة. ويوجد الإشعاع عالى الطاقة *High energy Radiation* على صورتين هما:

- إشعاع كهرومغناطيسى *Electromagnetic radiation*: وذلك مثل أشعة جاما *Gamma*. وهى قادرة على الإضرار بأنسجة الجسم، وكلما قصر طول موجتها إزدادت قدرتها على اختراق الخلايا الحية، وهى تسبب عدم استقرار *Excitation* للذرات فى المركبات الكيمائية بالخلية وتأينها. ومن أمثلة المواد المطلقة لأشعة جاما النظير المشع *Isotope* لكل من البلوتونيوم *Plutonium* والسيزيوم *Cesium*.

- **إشعاع الجزئيات** *Particulate radiation*: وهو إشعاع ناتج عن جزئيات معينة بالذرة، ومن أمثلتها :

● **جزئيات ألفا *Alpha particles*:**

وهى تتكون من (٢ بروتون + ٢ نيوترون) وهى بذلك موجبة الشحنة، وهى ذات قدرة اختراق ضعيفة جدا حيث إن الشحنات السالبة بالمادة تبطئ من اندفاعها وتغير مسارها وبذلك فهى ضعيفة التأثير الوراثى. ومن أمثلة المواد المطلقة لجزئيات ألفا عنصرا اليورانيوم والراديوم.

● **جزئيات بيتا *Beta particles*:**

وهى إلكترونات، وبذا فهذه الجزئيات سالبة الشحنة ذات قدرة اختراق ضعيفة وإن كانت أكثر من جزئيات ألفا قدرة على الاختراق بسبب صغر حجمها. ومن أمثلة المواد المطلقة لجزئيات بيتا الترايتوم (*Tritium* ^3H)، وكربون ١٤، سترونشيوم ٧٠ (*Strontium 70*).

● **النيوترونات *Neutrons*:**

وهى متعادلة الشحنة، وبذا فهى ذات قدرة عظيمة على اختراق المادة الحية وتسبب عدم استقرار لذراتها.

ويقاس الإشعاع بوحدة يطلق عليها اسم *millirem*.

□□□

تشوهات وأمراض وراثية تنتج عن طبيعة بناء الجينوم وآليات عمله

هناك آليات أخرى تسبب تغييرا فى عمل الجين أو حدوث طفرات فيه، وترجع هذه الآليات إلى طبيعة بناء الجينوم وآليات عمله. وفيما يلى أمثلة من هذه الآليات.

١ - حدوث طفرة فى صندوق التماثل *Mutation in the homeobox*

هناك تتابعات فى الجينوم حافظت تقريبًا على تكوينها عبر التطور الأحيائى، وتوجد هذه التتابعات فى مجاميع *clusters* يتكون كل منها من عدد من الجينات. وعلى ذلك فإن هذه التتابعات تنتج سلاسل من الأحماض الأمينية متشابهة إلى حد ما فى الكائنات المختلفة. ويطلق علـى هذه التتابعات فى الجينوم اسـم (صناديق التماثل *Homeoboxes*) كما يطلق على البروتينات الناتجة عنها اسـم (نطاقات التماثل *Homeodomains*). وهذه البروتينات هى فى الواقع عوامل نسـخ *transcriptional factors* للمادة الوراثية *DNA*، وترتبط بجزىء *DNA* فى مواقع معينة منه وفق آليات خاصة، بما يؤثر على عملية نسخه وبالتالى يؤثر على ظهور صفة معينة.

ويرجع الفضل فى إظهار الدور الوظيفى لهذه البروتينات إلى تجارب العالم السويسـرى *W.J.Gehring* على حشـرة الدروسـوفلا ونشرت فى مجلة *Science* فى عام ١٩٩٥.

وفى الواقع فإن صناديق التماثل تلعب دورًا هامًا فى مرحلة التكوين الجنينى، حيث يرجع إليها ضبط تكوين أجزاء الجسم المختلفة كل فى موقعه السـليم، وحدوث طفرات فى صناديق التماثل هذه قد يؤدى إلى اختفاء تكوين جسـمى معين أوتكرار ظهور تكوين جسـمى فى موقع آخر غير سـليم وغير مألوف *ectopic*، وقد فسـرت دراسـة هذه الأجزاء من الجينوم كثيرا من الألغاز التى استعصت على الحل فيما يخص التكوين البدنى وتشوهاته، وقد شبه بعض العلماء الكشف عن دور هذه التكوينات فى الجينوم بحجر رشيد الذى فك طلاسم اللغة الهيروغليفية.

وهناك طراز من سـرطان الدم *leukemia* فى الإنسـان يرجع إلى طفرة فى صندوق التماثل تسـبب اضطرابًا فى عملية تكوين خلايا الدم البيضاء والتكاثر المتسارع للخلايا المكونة لها، وينتهى الأمر بحدوث السرطان.

وهناك حالة مرضية تعرف باسـم (عرض دايجورج *Digeorge Syndrome*)، الذى يصيب الإنسـان ويرجع سببه إلى طفرة فى صندوق التماثل تشـبه تلك التى تحدث فى حشـرة الدروسوفلا وتسبب ظهور رجلين على الرأس فى موقع قرنى الاستشعار. وتسبب هذه الحالة فى الإنسان عدم تكوين الغدة التيموسية أوالغدد جار درقية، فضلاً عن تشوهات فى التكوين الجنينى للأذنين والأنف والفم والحلق وكلها مواقع نظيره للتشوه الناتج فى حشرة الدروسوفلا من ناحية آلية التكوين الجنينى.

كما تسبب إحدى الطفرات فى صندوق التماثل حدوث التصاق بين أصابع اليدين والقدمين وزيادة عددها *sympolydactyly*.

وتوضح التجارب التالية ماسبق أن ذكرته من الثبات التقريبى لتكوين صناديق التماثل عبر التاريخ التطورى للكائنات الحية.

(أ) إذا نقل الجين من صندوق التماثل من الفأر المناظر للجين من صندوق التماثل المسبب لظهور رجلين محل قرنى الاستشعار فى حشـرة الدروسـوفيلا - الذى سبق الإشارة إليه - إلى بويضة مخصبة لحشرة الدروسـوفيلا، فإن الحشرة الناتجة سيظهر بها رجلان محل قرنى الاستشعار كما لو كنا نقلنا إلى البويضة المخصبة جينا من صندوق التماثل الحشرى.

(ب) إذا نقل الجين من صندوق التماثل البشـرى الذى يسـبب تشـوه منطقة الرأس إلى بويضة فأر مخصبة، فإن الفأر الناتج ستظهر عليه التشوهات فى منطقة الرأس.

٢ - الجينات الكاذبة *The Pseudogenes*

تشبه تتابعات القواعد فى هذه الجينات تلك الموجودة فى الجينات السوية، ولكن الجينات الكاذبة قد يتم نسخها *transcribed* ولكن لا تجرى ترجمة لها *not translated* ولا ينتج عنها مركبات بروتينية. وتشيع الجينات الكاذبة بكثرة فى الجينوم.

وإذا ما وجد كروموسومان متشابهان، أحدهما يحمل الجين السوى والآخر يحمل الجين الكاذب، فإن عملية العبور *crossing over* (التى تحدث بين الكروموسومين المتشابهين أثناء الانقسام الاختزالى الذى تنتج عنه الخلايا التناسلية) ستؤدى إلى أن يحمل كل من الكروموسومين الناتجين عن العبور على جزء من الجين الكاذب، مما يؤدى إلى عدم التعبير عن هذا الجين وبالتالى نقص فى البروتين الذى من المفترض أن ينتجه هذا الجين، ومن هنا تتسبب الجينات الكاذبة فى حدوث المرض.

وخير مثال لذلك هو نشأة مرض جوتشر *Gaucher's disease* نتيجة نقص إنزيم *B-glucosidase* مما يتسبب عنه تراكم مركبات *glucocerebrosides* داخل الليزوسومات فى الخلايا.

٣- الأجزاء الوراثية المتنقلة *The Transposable Elements*

كانت باحثة علم الوراثة الأمريكية باربارا مكلنتوك *Barbara McClintock* هى أول من أشار إلى إمكانية الانتقال التلقائى لأجزاء من المادة الوراثية من مكان إلى آخر داخل المادة الوراثية، وكان ذلك فى نهاية الأربعينات من القرن العشرين من خلال دراستها فى معامل *Cold Spring Harbor* فى نيويورك على نبات الذرة، إلا أن علماء الوراثة فى ذلك الحين لم يستطيعوا تفهم دراستها أو إعطاءها ما تستحقه من اهتمام.

ولكن مع مرور السنوات وتوالى الدراسات فى علم الوراثة تحققت مصداقية ما قالت به مكلنتوك، وأهميته القصوى.

وقد رد الاعتبار لهذه العالمة الفذة فى عام ١٩٨٣ عندما منحت منفردة جائزة نوبل تقديرا لأبحاثها العلمية ورؤيتها التى سبقت عصرها.

ومن المهم أن نذكر هنا أن دخول مادة وراثية متنقلة *Transposon* إلى موقع جديد فى المادة الوراثية يحمل احتمال أن تستقر هذه المادة فى وسط تتابع جين معين مما يؤدى إلى اضطراب هذا الجين وفقده لوظيفته، وقد قدر أن كل ٥٠٠ طفرة فى الإنسان تنشأ واحدة منها عن طريق الوحدات الوراثية المتنقلة، وينشأ عن ذلك أمراض وراثية منها الهيموفيليا على سبيل المثال.

آليات إصلاح الحمض النووى *DNA*:

يمكن تصنيف هذه الآليات كما يلى:

١- منع الخلل *Prevention of errors*:

تقوم الخلايا بالتخلص من بعض المركبات التى تؤثر بالسلب على الحمض النووى عن طريق تفاعلات إنزيمية وذلك قبل أن تتفاعل هذه المركبات مع الحمض النووى. وعلى سبيل المثال فإن بعض تفاعلات التحولات الغذائية بالجسم ينتج عنها مايسمى الشوارد الحرة *Free radicals* التى هى عبارة عن ذرات أوجزيئات تحوى مداراتها إلكترونا واحدا *Single unpaired electron* وهى بذلك تكون ذرات أوجزيئات غير مستقرة *Unstable* ذات نشاط تفاعلى كبير *Extremely reactive*.

ومن أمثلة الشوارد الحرة (السوبر أوكسيد) *Superoxide anion* (O_2^-)

ويقوم إنزيم *Superoxide dismutase* (*SOD*) بدور فعال فى حماية الخلية من هذا الشارد الحر بتحويله إلى فوق أكسيد الهيدروجين.

$$2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

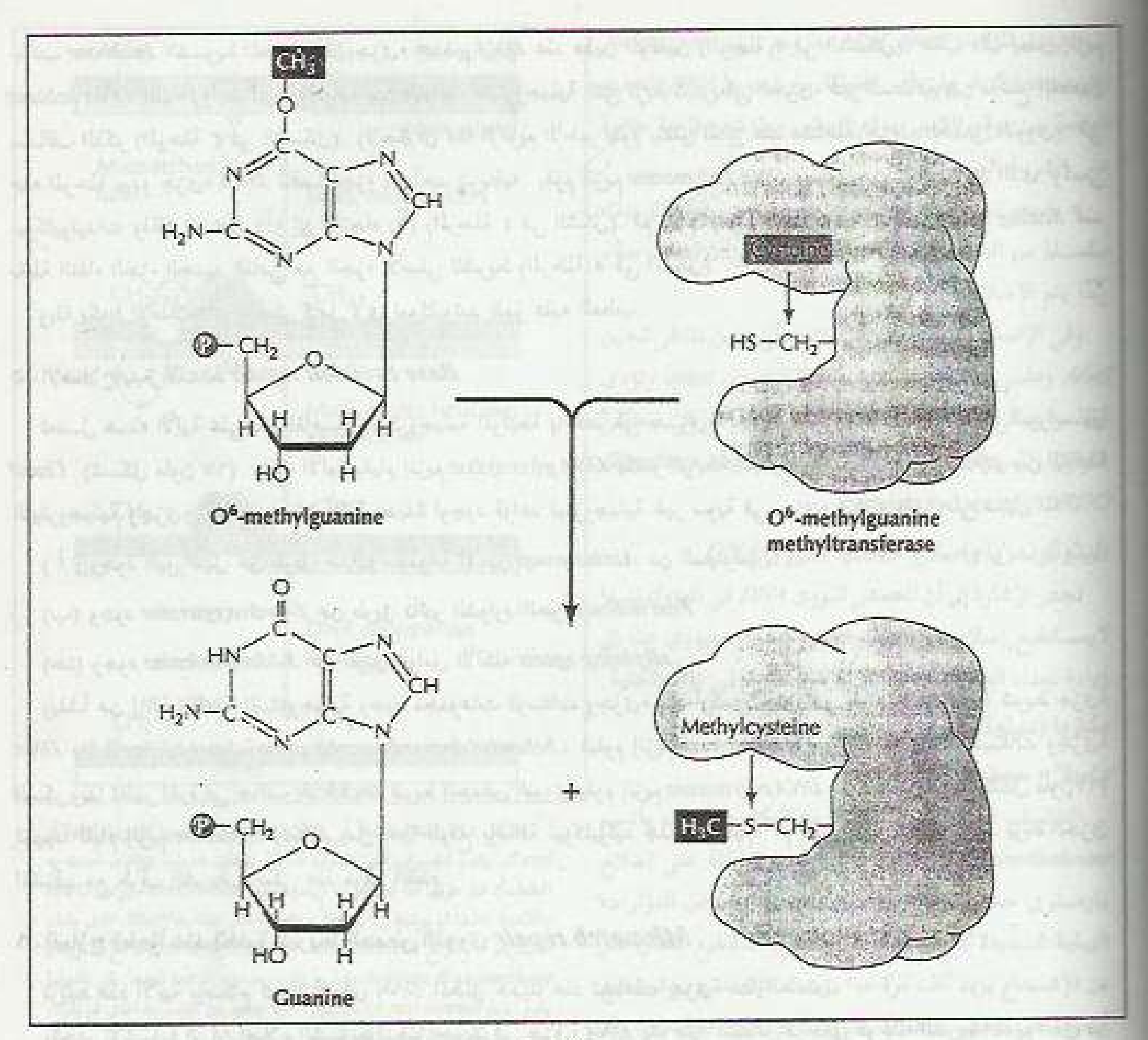
ويشكل H_2O_2 ضررا للخلية، إلا أن إنزيم *Catalase* يعمل على حماية الخلية من أخطاره وفقا للمعادلة:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

وتجدر الإشارة إلى أن هناك مواد تخلص الجسم من الشوارد الحرة ويطلق عليها اسم (مضادات الأكسدة) *Antioxidants* ومن أمثلتها فيتامين *E* وفيتامين *C* وبيتا كاروتين *Beta-Carotene* والجلوتاثيون *glutathione*.

٢- الارتداد المباشر للخلل *Direct reversal of damage*:

يحدث ذلك فى حالات محدودة. ومثال ذلك مايحدث عندما يتكون *Photodimers* فى الحمض النووى *DNA* فى البكتريا أو حقيقيات النواة الدنيا (وليس فى الإنسان) عندما يعمل إنزيم *Photolyase* فى وجود أطوال موجات معينة فى الضوء الأبيض (المرئى) على استعادة الوضع الطبيعى للقواعد النيتروجينية (شكل ملون ٦٤).



(شكل ٦٥)

أحد آليات إصلاح الحمض النووى. قيام إنزيم *O⁶ methylgaunine methyl transferase* بنزع مجموعة الميثل من مركب *O⁶ methylgaunine* وارتباطها بجزىء *Cysteine* عند الموقع النشط للإنزيم.

٣ - إزالة الألكلة عن طريق إنزيمات *Alkyltransferase* (شكل ملون ٦٦)

تعمل هذه الإنزيمات على إزالة مجموعات *alkly* التى أضيفت إلى القاعدة النيتروجينية. ويوضح شكل ٦٥ قيام إنزيم *O⁶-methylguanine methyltransferase* بنزع مجموعة المثيل من مركب وارتباطها بجزىء *cysteine* عند الموقع النشط *active site* للإنزيم.

٤- الإصلاح ببتر النيوكليوتيد *Nucleotide excision repair* (شكل ملون ٦٦).

تعمل هذه الآلية بهدف التخلص من جزء صغير من شريط الحمض النووى *DNA* يحتوى على خلل مثل وجود إزدواج للبريميدينات *Pyrimidine dimers* (المرحلة ١ فى الشكل) أو وجود مجموعة كيميائية دخيلة مرتبطة بأحد النيوكليوتيدات. وتبدأ عملية الإصلاح عن طريق إنزيم *endonuclease* يعمل فى موقعين على جانبى موقع الخلل وذلك بهدف قطع

جانب *backbone* الشـريط المعطوب من جزىء حمض *DNA* عند هذين الموقعين (المرحلة ٢ فى الشـكل). عقب ذلك يعمل إنزيم *DNA helicase* لفك الروابط الهيدروجينية بين القواعد النيتروجينية التى تربط شـريطى الجزىء عبر المسـافة بين موضع القطعين سـالف الذكر (المرحلة ٣ فى الشـكل). (لاحظ أن هذا الإنزيم الأخير يقوم بنفس الدور عند مضاعفة جزىء الحمض النووى). فى هذه المرحلة يبدو جزىء *DNA* ناقصا لجزء من أحد شريطيه. يقوم إنزيم *DNA Polymerase* ببناء الجزء الناقص من الدى أوكسى نيوكليوتيدات وذلك من عند ($\bar{3}$) إلى الاتجاه ($\bar{5}$) (المرحلة ٤ فى الشكل). ثم يقوم الإنزيم *DNA ligase* بعملية (لحم) *Sealing* عند نقطة التقاء الجزء الجديد النامى مع الجزء الأصلى للشريط (المرحلة ٥ فى الشكل).

وبذا يكون الإصلاح قد تم ببتر كامل لأى نيوكليوتيد ظهر عليه العطب.

٥ - الإصلاح ببتر قاعدة *Base excision repair*

تعمـل هـذه الآلية على بتر القاعـدة النيتروجينية المرتبطة بالخطأ فى جـزىء الحمض النووى *DNA* مثل وجود اليوراسـيل *Uracil* (شـكل ملون ٦٧). وتبدأ الآلية بقيام إنزيم *DNA glycosylase* بكسر الرابطة الجليكوسيدية *glycosidic bond* بين القاعدة النيتروجينية وجزىء السكر. وهناك أمثلة عديدة لوجود قواعد نيتروجينية غير سوية فى جزىء *DNA* منها على سبيل المثال:

(أ) وجود اليوراسيل عن طريق حذف مجموعة الأمين *Amino group* من السيتوسين.

(ب) وجود *8-hydroxyguanine* عن طريق تأثير الشوارد الحرة *Free radicals*

(حـ) وجود *3-Methyladenine* عن طريق عوامل الألكلة *alkylating agents*.

وينشأ عن إزالة القاعدة النيتروجينية وجود مجموعات فوسفات وجزىء دى أوكسى ريبوز فى جانب *backbone* شريط جزىء *DNA* بلا قاعدة نيتروجينية *beheaded deoxyribose phosphate* ، فيقوم إنزيم *endonuclease* بإزالة مجموعة الفوسـفات وجزىء السكر وبذا تظهر ثغرة فى جانب *backbone* شريط الحمض النووى يقوم إنزيم *DNA polymerase* بتوسيعها (راجع شكل ملون٦٧) تمهيدا لقيام إنزيم *DNA polymerase* بملء هذا الموقع بإضافة نيوكليوتيد جديد سـليم، ثم يقوم إنزيم *DNA ligase* بربط الجزئ المضاف مع طرف الشريط الأصلى عند موقع القطع.

٦ - إصلاح الخطأ عند تخليق شريط الحمض النووى *Mismatch repair*

ترتبط هذه الآلية بإصلاح شريط حمض *DNA* المخلق حديثا عند تضاعف جزىء هذا الحمض.

وتجدر الإشـارة إلى أن إصلاح الشـريط المخلق حديثا فى جزىء *DNA* يتم على أسـاس مرجعى هو بناء الشريط القديم الذى من المفترض أنه سليم – وهذه ميزة أساسية لكون جزىء *DNA* يتكون من شريطين متكاملين. وغير معلوم على وجه الدقة كيف تميز آلية الإصلاح بين الشـريط الجديد والشـريط القديم للجزئ فى الكائنات حقيقيات النواة *Eukaryotes*. وفى البكتيريا – وهى من أوليـات النـواة *prokaryotes* يعتمد التمييز على أنه فى الشـريط القديم ترتبط مجموعة ميثيـل *CH3* بالأدنين عند التتابع *GATC* لتكـون *6-methyladenine* ، وأن عمليـة إضافة هذه المجموعة *methylation* إلى الشـريط المخلق حديثا لا تتم إلا بعد فترة مما يتيح فرصة للتعرف على الشريط الجديد وإصلاحه إن كان به عطب. وتعتمد عملية الإصلاح فى الكائنات أوليات النواة (البروكاريوتات) علـى الجينات الثلاثة *MutS,MutL,MutH* التى تنتج البروتينـات *MutS,MutL,MutH*. وتتم عملية الإصلاح وفقا للخطوات الآتية (شكل ٦٨).

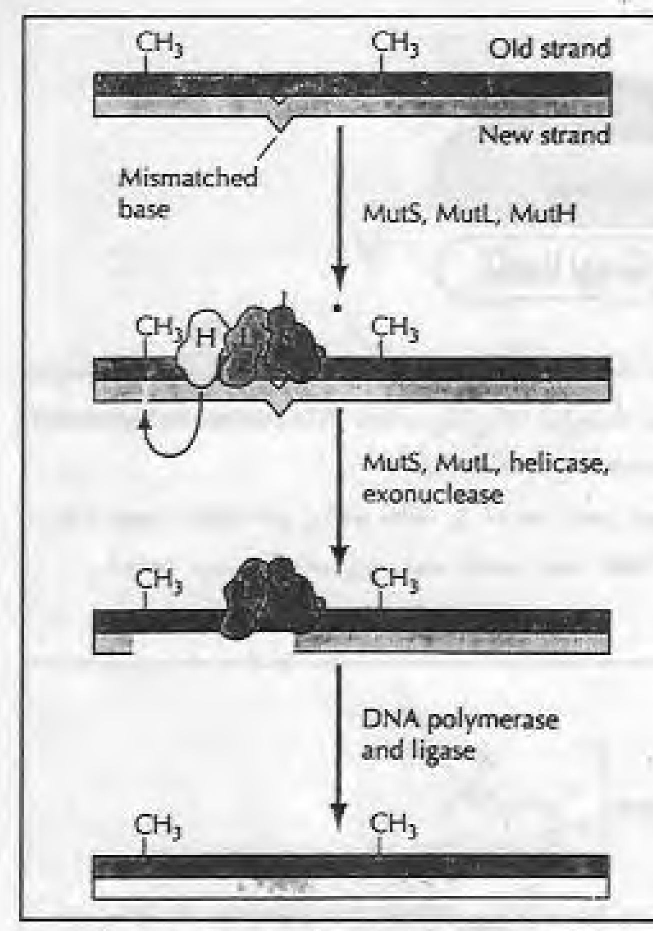
= يقـوم البروتـين *MutS* بالتعـرف على منطقة العطـب فى الشـريط المخلق حديثا ويرتبـط بالمركبـين البروتينيين الآخرين *MutL,MutH*

= يقوم المركب *MutH* (وهو إنزيم) بكسر شريط *DNA* الجديد عند التتابع *GATC*.

= يعمل المركبان *MutL,MutS* معا ومع إنزيم *Exonuclease* وانزيم *helicase* على قص المنطقة من شريط *DNA* الجديد الواقعة بين موقع الكسر وموقع العطب وبذا تبدو فرجة خالية على الشريط الجديد.

= يقوم إنزيم *DNA Polymerase* وانزيم *Ligase* ببناء سلسلة من الدى أوكسى تيوكليوتيدات فى موقع الفرجة، وبذا يتم الإصلاح.

وفى الإنسان تعتمد عملية الإصلاح على جين مناظر للجين *MutS* وعلى ثلاثة جينات مناظرة للجين *MutL* وتؤدى الطفرات فى هذه الجينات إلى سرطان وراثى فى منطقتى القولون والمستقيم يعرف باسم *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)*



(شكل ٦٨) إصلاح الخطأ فى تلاقى القواعد فى بكتيريا إشيريشيا كولاى *E.coli*. يتم التعرف على شريط *DNA* المخلق حديثا (والذى حدث به الخطأ) عن طريق أنه لم تجر له (بعد) عملية *methylation*. يرتبط *MutS* بالقاعدة الخطأ ثم يرتبط بها *MutL*، يقوم الأخير بتنشيط *MutH* الذى يقطع الشريط أمام موقع الـ*methylation*. يقوم *MutS & MutL* مع الانزيمان *helicase & exonuclease* بقطع الشريط عند القاعدة الخطأ، فى النهاية يقوم انزيم *DNA polymerase* ببناء جزء جديد من الشريط الذى تم بتره، ويقوم إنزيم *ligase* بسد الفرجة.

الميتوكوندريا وإصلاح حمضها النووى *DNA*

تجدر الإشارة إلى أن الحمض النووى *DNA* فى الميتوكوندريا لايستطيع إصلاح طرز الخلل التى تعتريه، ويؤدى هذا إلى زيادة معدل الطفرات الحادثة به عن نظيره فى نواة الخلية.

بكتريا (دينوكوكس راديوديورانس) واصلاح حمضها النووى

اكتشف العلماء طرازا فريدا من البكتيريا يعرف باسم *Deinococcus radiodurans* لديه قدرة فائقة على إصلاح مايعترى حمض *DNA* من خلل نتيجة التعرض للمؤثرات البيئية شديدة الخطورة. فهذه البكتيريا تستطيع تحمل قدر من الإشعاع يزيد ألف مرة عما يتحمله الإنسان، وتستطيع أن تعيش داخل المفاعلات النووية *Nuclear reactors*. وقد سجلت فى موسوعة جينس للأرقام القياسية *The Guinness Book of World Records*.

□□□

الفصل الرابع

الميتوكوندريا

حمضها النووى وانتاجها للطاقة

تحصـل الخلية على معظم الطاقة اللازمة للأنشـطة البيولوجية المختلفـة من المواد الكربوهيدراتية عن طريق عدد من الخطوات الكيميائية، ويتم اسـتغلال الطاقة الناتجة فى بناء جزيئات مركب «أدينوزين ثلاثى الفوسـفات *Adenosine triphosphate (ATP)* من جزيئات أدينوزين ثنائى الفوسفات *Adenosine diphosphate (ADP)* والفوسفات *(P)*.

وبذا فإن جزيئات *ATP* تعتبر مخزنا للطاقة فى الكائنات الحية، وعند الحاجة إلى الطاقة ينعكس هذا التفاعل حيث تتكسر جزيئات *ATP* إلى *ADP + P* (حسب المعادلة شكل ٦٩) وتنطلق الطاقة حيث يستفاد منها بطرق مختلفة حسب الحاجة.

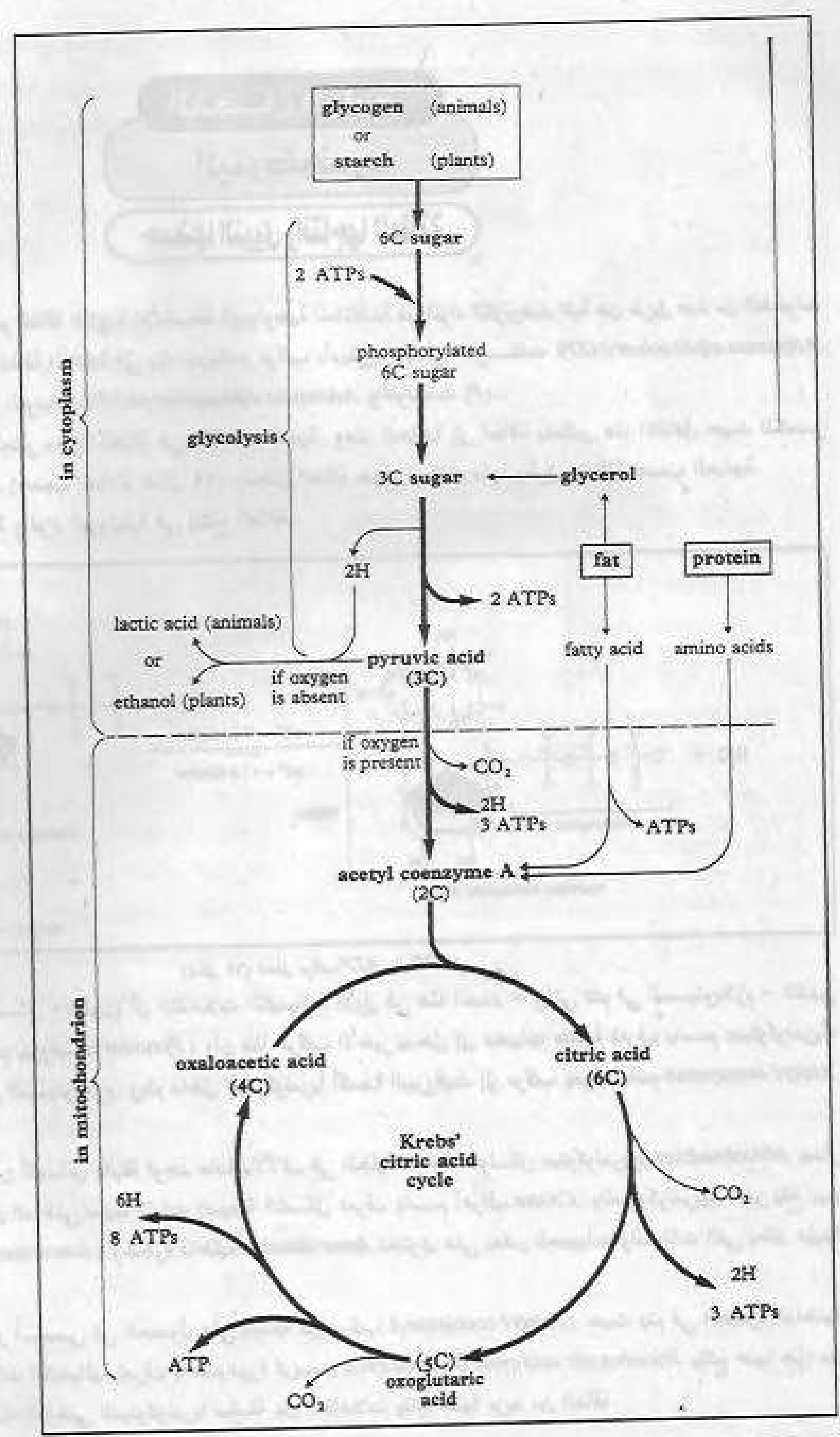
كذلك تسهم المواد الدهنية والمواد البروتينية فى إنتاج الطاقة.

(شكل ٦٩) تحلل مركب *ATP* إلى *ADP*

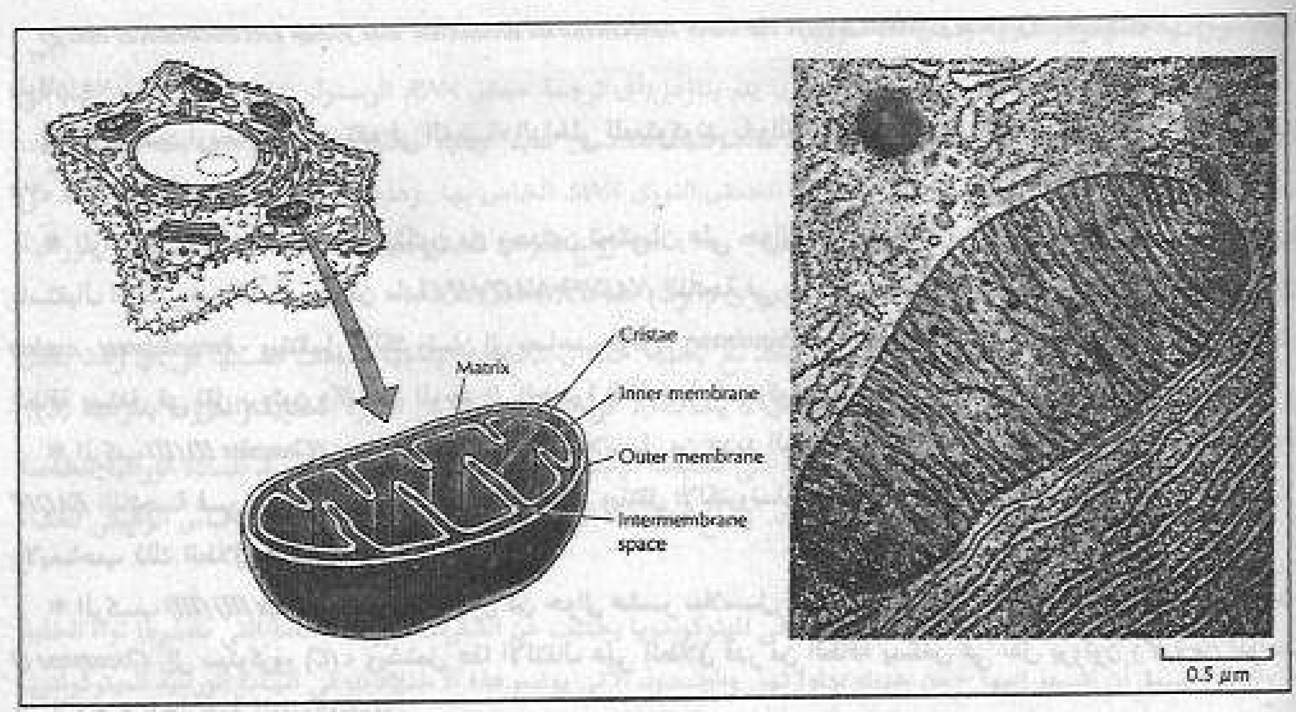
ويوضح (شـكل ٧٠، شـكل ٧١ملون) أن التفاعلات الكيميائية الأولى فى هذا الصدد – والتى تتم فى السـيتوبلازم – تنتهى بتكوين مركب يعرف باسـم بيروفيـت *Pyruvate*، وأن هذا المركب الأخير يدخل إلى عضيات خلوية تعرف باسـم «ميتوكوندريا» *Mitochondria* موجودة فى السـيتوبلازم. ويتم داخل الميتوكوندريا أكسدة البيروفيت إلى مركب يعرف باسم *Acetyl coenzymeA* (شكل ٧٠).

والميتوكوندريـا عبارة عن أكيـاس دقيقة توجد عادة بالآلاف فى الخلية الواحدة. ولـكل ميتوكوندريون *Mitochondrion* جدار يتكون من غشـاءين. يكوّن الداخلى منهما ثنيات إصبعية الشـكل تعرف باسـم أعراف *Cristae*. وللميتوكوندريون حيز يقع بين الغشـاءين *Intermitochondrial space*، وحجرة داخلية *Inner chamber* تحتوى على بعض الحبيبات والمكونات التى يطلق عليها اسم *Matrix* (شكل ٧٢).

وتقوم الميتوكوندريا بدور أساسـى فى الحصول على الطاقة من مركب *Acetyl coenzyme A*، حيث يتم فى الحجرة الداخلية حـدوث حلقة من التفاعلات الكيميائية تعرف باسـم دورة كربس *Krebs cycle* أو *Tricarboxylic acid cycle* ينتج عنها جزء من الطاقة، كما تتم على الغشاء الداخلى للميتوكوندريا سلسلة من التفاعلات ينتج عنها مزيد من الطاقة.



(شكل ٧٠) التحولات الغذائية للسكر في السيتوبلازم ثم دورة كربس في الميتوكوندريا



(شكل ٧٢) الميتوكوندريا إلى اليمين والشبكة الاندوبلازمية كما يريان فى صور المجهر الالكترونى. إلى اليسار رسم لقطاع فى خلية وآخر للقطاع فى الميتوكوندريا

وتفصيل الأمر أن مركب *Acetyl coenzyme A* يتأكسد من خلال دورة كربس التى تحدث فى الحجرة الداخلية للميتوكوندريا إلى ثانى أكسيد الكربون ويصاحب ذلك اختزال جزيئات

NAD	*Nicotinamide adenine dinucleotide*
FAD	*Flavin adenine dinucleotide*

إلى :

(NADH)	*Reduced nicotinamide adenine dinucleotide*
(FADH2)	*Reduced flavin adenine dinucleotide*

على التوالى : (شكل ٧٠ ، شكلا ٧٣ ملون ، ٧٤ ملون)



العالم البريطانى (الألمانى المولد)
هانز أدولف كربس
Hans Adolf Krebs
(١٩٠٠ - ١٩٨١)

ويرجع اكتشاف دورة كربس إلى العالم البريطانى (الألمانى المولد) هانز أدولف كربس *Hans Adolf Krebs* (١٩٠٠ - ١٩٨١). وقد حصل على جائزة نوبل فى عام ١٩٥٣ تقديرًا لاكتشافاته العلمية التى كان لها عظيم الأثر فى تفهم بيوكيمياء الخلايا.

ويعتمد إنتاج الطاقة واختزانها - فى صورة يمكن للخلية الاستفادة بها - على قيام الإلكترونات عالية الطاقة *high- energy-electrons* فى جزيئات هذين المركبين بما يعرف باسم الفسفرة المؤكسجة *Oxidative Phosphorylation* وفيها تنتقل هذه الإلكترونات عبر سلسلة من المركبات يطلق عليها اسم «حوامل *Carriers*» تقع فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا، وينتج عن ذلك قدر من الطاقة يستغل فى دفع البروتونات *Protons* عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا ليصبح تركيز البروتونات عاليًا على الجانب الآخر من هذا الغشاء، مما يخلق فرقا فى تركيز البروتونات على جانبى هذا الغشاء تنتج عنه طاقة كهروكيميائية.

(شكلان *Generation of proton gradient across the inner mitochondrial membrane that yields electrochemical energy* ملونان ٧٥، ٧٦).

ويمكن تحديد أربعة مركبات تقع فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا والتى لها علاقة بنقل الإلكترونات (شكلان ملونان ٧٥، ٧٦) كما يلى:

* المركب (I) *(Complex I)* : وهو يتكون من وحدتين تحتويان على حوالى ٤٠ سلسلة من عديد الببتيدات. وهو يختص باستقبال الإلكترونين الصادرين عن مادة ($NADH \rightarrow NAD^+ + H^+$) الناتجة فى دورة كربس عند ثلاثة مواقع من المركبات *isocitrate - ketoglutarate - malate* - وينتقل الإلكترونان إلى مصاحب الإنزيم (*Coenzyme Q or ubiquinone*) ويصاحب ذلك انطلاق قدر من الطاقة يستغل فى نقل بروتون (H^+) من الموجد إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

* المركب (II) *(Complex II)* : وهو يتكون من أربع سلاسل من عديد الببتيد، ويستقبل الإلكترونين الصادرين عن مادة $FADH^2$ الناتجة فى دورة كربس عند مركب *Succinate*. وينتقل الإلكترونان إلى مصاحب الإنزيم *Coenzyme Q or ubiquinone* ولايصاحب ذلك انطلاق طاقة.

* المركب (III) *(Complex III)* : وهو يتكون من حوالى عشر سلاسل من عديد الببتيد – وعنده ينتقل الإلكترونان من *Coenzyme Q* إلى سيتوكروم (C)، ويشتمل هذا الانتقال على انطلاق قدر من الطاقة يستغل فى نقل بروتون (H^+) من الموجد إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

* المركب (IV) *(Complex IV)* : وهو عبارة عن إنزيم *Cytochrome oxidase* الذى يقوم بنقل الإلكترونين إلى الأوكسجين ويصاحب ذلك إطلاق قدر من الطاقة يستغل فى نقل بروتون (H^+) من الموجد إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

وفى النهاية تندفع هذه البروتونات عبر ممرات خاصة فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا (عند المركب البروتينى رقم V) إلى الحجرة الداخلية للميتوكوندريا، وتستغل الطاقة الناتجة عن ذلك فى تكوين جزيئات *ATP* وكما سبق القول تتحد هذه البروتونات فى النهاية مع الإلكترونات والأوكسجين ويتكون الماء

$$2e^- + 2H^+ + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow H_2O$$

ويتضح مما سبق الأهمية البالغة للغشاء الداخلى للميتوكوندريا فى المحافظة على فرق تركيز البروتونات، ولذا نجده غير منفذ لمعظم الأيونات والجزيئات الصغيرة من أجل المحافظة على هذا الفرق، ومن ناحية أخرى فإن الغشاء الداخلى للميتوكوندريا يحتوى على قدر عال من جزيئات البروتينات (أكثر من ٧٠٪)، ذلك أنها ضرورية فى عمليات الفسفرة المؤكسدة، وأيضًا لما لها **من أهمية فى نقل البيروفيت والأحماض الدهنية من السيتوبلازم إلى الميتوكوندريا. أما الغشاء الخارجى للميتوكوندريا فهو على العكس منفذ للأيونات والجزيئات الصغيرة ولايحتوى تكوينه على هذا القدر العالى من البروتينات.**

وتجدر الإشارة إلى أن مبدأ الحصول على الطاقة اللازمة لتخليق جزيئات *ATP* من فرق تركيز البروتونات على جانبى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا يرجع الفضل فيه إلى «بيتر متشل *Peter Mitchell*» – عالم الكيمياء الحيوية فى أدنبره – الذى قدم نظريته هذه فى عام ١٩٦١ وحصل على جائزة نوبل عام ١٩٧٨ تقديرًا لذلك، ويطلق على الآلية التى قال بها العالم متشل اسم الأسموزية الكيميائية *Chemiosmosis* فى إشارة إلى مرور البروتونات عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا.

وغنى عن البيان أن آلية الحصول على الطاقة لإنتاج جزيئات *ATP* من تكسير جزيئات الجلوكوز فى السيتوبلازم أو من خلال دورة كربس تختلف عن آلية الحصول على الطاقة عن طريق نقل الإلكترونات ثم عن طريق الفرق فى تركيز البروتونات التى قال بها «متشل»، حيث إن الطاقة فى الحالة الأولى تنتقل من خلال انتقال فوسفات عالية الطاقة من مركب ما إلى جزىء *ADP* وذلك عن طريق تفاعل كيميائى منتج للطاقة *Energy yielding*.

المادة الوراثية للميتوكوندريا (شكل ٧٧ ملون):

من الجدير بالذكر أن معظم بروتينات الميتوكوندريا يتم بناؤها (أى ترجمة حمض *RNA* الرسول (*m-RNA*) الخاص بها) فى السيتوبلازم بواسطة ريبوسومات حرة *free ribosomes* وتتجه سلاسل عديد الببتيد المخلقة إلى الميتوكوندريا بناء على إشارات معينة. وتنفرد الميتوكوندريا باحتوائها على جزيئات الحمض النووى *DNA* الخاص بها. وهذه الجزيئات حلقية الشكل وتوجد فى الحجرة الداخلية للميتوكوندريا، ويبلغ حجم كل منها ١٦٥٠٠ من أزواج القواعد النيتروجينية (*16.5kb*). وتنسخ المادة الوراثية للميتوكوندريا إلى طرازين من الحمض النووى الريبوزى (الرنا) هما *t-RNA & r-RNA*.

ويلاحظ أن الميتوكوندريا يمكنها أن تنقسم أو تتحد مع بعضها. كما أن المادة الوراثية بها تضاعف نفسها فى أى وقت بغض النظر عن تضاعف المادة الوراثية فى نواة الخلية الذى لا يحدث إلا فى مرحلة معينة من الدورة الخلوية والمعروفة بالمرحلة (*S*).

وتحتوى الميتوكوندريا على بروتينات غير تلك التى سبقت الإشارة إليها، وهذه تتكون من نسخ المادة الوراثية الخاصة بالميتوكوندريا ثم ترجمة *m-RNA* الناتج إلى بروتينات. ويبلغ عدد هذه المركبات البروتينية ١٣ وهى تمثل الأساس الوظيفى للغشاء الداخلى للميتوكوندريا.

وتجدر الإشارة إلى أن بعض الشفرات الوراثية فى الميتوكوندريا يختلف عن الشفرات الوراثية العامة التى مصدرها نواة الخلية - والتى سبق أن أشير إليها - من حيث مدلولاتها. والجدول الآتى يوضح هذه الاختلافات فى المادة الوراثية للميتوكوندريا البشرية.

Differences Between the Universal and Mitochondrial Genetic Codes

Codon	Universal Code	Human Mitochondrial Code
UGA	STOP	Trp
AGA	Arg	STOP
AGG	Arg	STOP
AUA	Ile	Met

ومن الجدير بالذكر أن الشفرات الوراثية لميتوكوندريا الخميرة *Yeast* والنباتات تختلف أيضا عن الشفرات الوراثية العامة.

ويوضح شكل (٧٧ ملون) جينوم الميتوكوندريا البشرية ومواقع التتابعات الدالة على ١٣ مركبا بروتينيا التى تدخل فى تكوين المركبات التى يرمز لها بالأرقام اللاتينية *I, III, IV, V* الواقعة على الغشاء الداخلى للميتوكوندريا وهى:

Complex I	NADH dehydrogenase
Complex III	Ubiquinol: Cytochrome c oxidoreductase
Complex IV	Cytochrome c oxidase:
Complex V	ATP Synthase:

وبالإضافة إلى ذلك يحتوى جينوم الميتوكوندريا على:

= جينات *12S r-RNA*

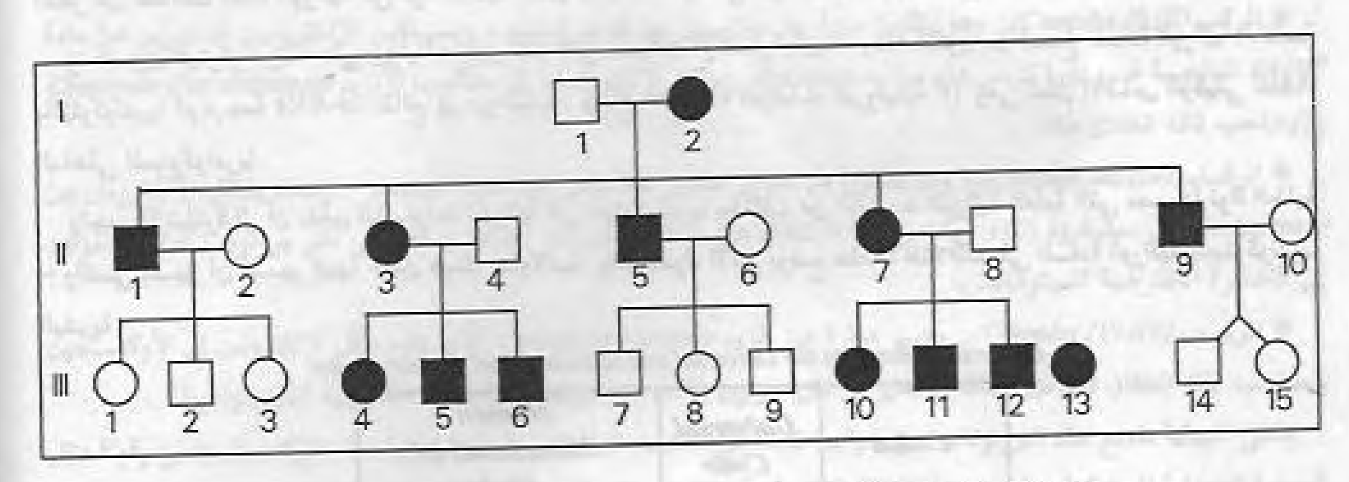
= جينات *16S r-RNA*

= جينات *22 t-RNA* وهذه يرمز لكل منها بحرف أبجدى واحد يدلل على الحمض الأمينى الذى يرتبط به (مع ملاحظة أن الحمضين *L & S* لكل منهما موقعان).

أما المنطقة من الجينوم التى تم الرمز لها فى الشكل (*D loop*) فهى تشمل تتابعات منشأ التضاعف *Origin of DNA replication* وتتابعات بروموتار النسخ.

وتجدر الإشارة إلى أن جينوم الميتوكوندريا يحتوى على إنترونات *Introns* كأسوة بجينوم نواة الخلية، وذلك على عكس جينوم البكتيريا الذى لا يحتوى على إنترونات.

ويوضح شكل(٧٨) توريث جينات الميتوكوندريا فى ثلاثة أجيال فى إحدى العائلات، وكيف أن الأم وحدها هى مصدر توريث هذه الجينات. وتحمل الميتوكوندريا (٣٧) جينا، منها (٢٢) تنسخ الحمض النووى الريبوزى الناقل (*t-RNA*)، (٢) جين تنسخ الحمض النووى الريبوزى الريبوسومى *r-RNA*، وتعمل هذه الجينات الـ(٢٤) على تخليق بروتينات معينة بالخلية. أما الجينات الباقية وعددها (١٣) فتختص بالأداء الوظيفى للميتوكوندريا من حيث تخليق البروتينات المرتبطة بالتنفس الخلوى.



(شكل٧٨) خريطة عائلة *Family Pedigree* توضح توريث جينات الميتوكوندريا فى ثلاثة أجيال وذلك من طريق بويضة الأم فقط حيث إن ميتوكوندريا الحيوان المنوى لاتدخل البويضة عند الإخصاب وتكوين الزيجوت

❑❑❑

الفصل الخامس

الطرق المعملية الحديثة ذات العلاقة بالكشف عن التغيرات فى المادة الوراثية

يشكل الفحص الظاهرى (الإكلينيكى) عنصرًا أساسيا فى تشخيص الكثير من الأمراض الوراثية، قسمات ملامح الوجه التى أشرنا إليها فى الفصل الثانى، والحالة العقلية للفرد وخصائص الجلد وتغضنات *Creases* راحة اليد وأسفل القدم وطرز البصمات *Dermatoglyphic Pattern* وصفات أجزاء الجسم الأخرى – والتى سنشير إلى بعضها فى الفصل السادس – تعتبر من العناصر الأساسية التى يعتمد عليها الطبيب فى تشخيص المرض الوراثى، وذلك فضلا على فحوص وتحاليل الدم وتحاليل البول التى تعتبر هامة فى بعض الحالات، وكذلك فحص الأجنة بالموجات فوق الصوتية *ultrasonography*، والتحليل البيوكيميائى للسائل الأمنيوتى *amniotic fluid* (الذى يحيط بالجنين).

إلاَّ أن التشخيص لا يكتمل بحق إلا بعد إجراء الفحوص العلمية المعملية التى أبدعها العلم الحديث منذ ستينات القرن العشرين. وسنورد فيما يلى موجزا لبعض الطرق المعملية التى تساعد على تشخيص الأمراض الوراثية.

أولا : الطرق المعتمدة على الكروموسومات :

١ - صباغة جسم بار :

أشرنا فى الفصل الأول من هذا الكتاب إلى جسم بار *Barr body* وكيف أنه يمثل أحد الكروموسومين *X* فى الإناث حيث يعتريه التكثف فيما يعرف باسم *Lyonization* أما الكروموسوم *X* الآخر فيظل فى صورة ممتدة *extended* وبالتالى تكون جيناته فى حالة نشطة. وفى الذكور حيث لا يوجد سوى كروموسوم (*X*) واحد وهو فى حالة ممتدة بالضرورة وبالتالى فلا يوجد فى خلايا الذكور جسم بار. وكما سنرى فى الفصل السادس فإن هناك حالة مرضية فى الإناث يكون غائبا فيها أحد الكروموسومين *X*(*XO*) وبالتالى لايوجد فى خلاياهن جسم بار، كما أن هناك حالة مرضية فى الذكور يكون لديهم كروموسومان *X* أى (*XXY*)، وبالتالى يكون فى خلاياهم جسم بار.

وعادة يتم الكشف عن جسم بار فى الخلايا الطلائية لبطانة الفم أو فى أحد طرز خلايا الدم البيضاء المعروف باسم *polymorphouncl ear leucocytes* (انظر الفصل الأول)، وبذا يمكن مشاهدة جسم بار فى تحضيرات سحبات الدم المصبوغة كما يمكن مشاهدة «جسم بار» فى القطاعات الميكروسكوبية المصبوغة لأعضاء الجسم المختلفة.

وبالنسبة لعينات بطانة الفم يتطلب الأمر عمل كشط *scrape* لبطانة الفم وتأمين التصاق العينة على سطح شريحة زجاجية ثم إجراء تثبيت للخلايا باستخدام الإثير والكحول (كميات متساوية) لمدة عدة ساعات ثم تجرى الصباغة باستخدام *cresyl fast violet* أو باستخدام صبغ أورسين *orcein* مذابا فى حمض خليك *acetic acid* ساخن.

وفى جميع الحالات لابد من فحص عدد من التحضيرات لا يقل عن (٤)، كما لابد من القيام بعد مئات الخلايا فى كل تحضير للحكم على وجود حالة مرضية.

٢ - تحضيرات الكروموسومات

سبق أن تناولنا باختصار فى الفصل الأول طريقة إعداد تحضير للكروموسومات.

ويمكن للتعرف على الطرق المستخدمة فى هذا الصدد الرجوع إلى كتاب بعنوان «التقنية المجهرية» إصدار دار المعارف وتأليف الدكتور محمود البنهاوى والدكتور منير الجنزورى.

٢- قياس محتوى الكروموسوم من حمض *DNA* باستخدام *Flow Cytometry*

فى هذه التقنية تصبغ الكروموسومات بصبغ فلورسنتى (*ethidium bromide* عادة) ثم تدفع مع سائل إلى جهاز يعرف باسم *Flow Cytometer* (شكل ملون ٧٩) حيث يسلط على الكروموسومات شعاع ليزر *laser beam* فيصدر عن كل كروموسوم وميض *a flash of fluorescence* يُسْلط إلى وحدة بالجهاز تعرف باسم *photomultiplier tube* تقوم بإرسال إشارات كهربية إلى وحدة تحليل *analyzer* أو كمبيوتر يقوم بعمل رسم خاص يعرف باسم *flow karyotype*. وبدراسة هذه الرسومات يمكن تقدير كميات حمض *DNA* فى كل كروموسوم. ولا تستغرق دراسة آلاف الكروموسومات بهذا الجهاز سوى بضع دقائق. ويمكن بهذا الجهاز أيضا قياس كمية الحمض النووى *DNA* فى الخلايا. ويرجع الفضل فى ابتكار هذا الجهاز إلى العالمين *M.J.Fulwyler and L.A. Herzenberg*.

ثانيا : طرق البيولوجيا الجزيئية *Methods of Molecular Biology*

فصل الحمض النووى *DNA* من الخلايا:

لفصل الحمض النووى *DNA* من الخلايا يعامل المعلق الخلوى بمركب *sodium dodecyl sulphate (SDS)* لتكسير الخلايا *lysis* ثم تحضن *incubated* مع إنزيم *proteinase K* لتكسير جزيئات البروتين، ثم يضاف *phenol* ليستخلص به البروتينات، ويستبقى الحمض النووى فى الوسط المائى. ويجرى ترسيب للحمض النووى *DNA* باستخدام كحول إثيلى *ethanol*. ويمكن فصل الحمض النووى من الدم (١٠سم^3 تعطى حوالى ٢٥٠ ميكروجرام من الحمض النووى *DNA*).

إنزيمات القصر :

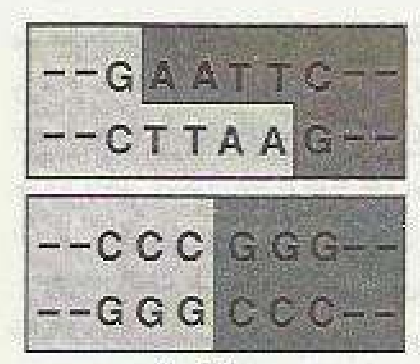
لقد فتح اكتشاف إنزيمات القصر *restriction enzymes* وتفاعل البلمرة المتسلسل *polymerase chain reaction (PCR)* الباب أمام تطور العديد من تقنيات البيولوجيا الجزيئية الأخرى. وسنعرض هنا باختصار أسس استخدام هاتين التقنيتين وعدد من التقنيات الأخرى التى تتضافر معا عندما يراد الكشف عن التغيرات غير السوية فى المادة الوراثية.

كان لاكتشاف إنزيمات القصر *restriction enzymes* دور هام فى فتح آفاق متعددة أمام العلماء فى مجال تفهم آلية نقل الصفات الوراثية وتفهم آليات عمل الجينات، ومن ثم نشأ ما يسمى بالهندسة الوراثية وغير ذلك من تقنيات أحدثت ثورة فى مجال العلوم البيولوجية.

ففى عام ١٩٧٠ استطاع العالم الأمريكى سميث *Hamilton O.Smith* فصل إنزيم من بكتيريا اسمها العلمى هيموفيلاس إنفلونزى *Hemophilus influenzae* من السلالة (*d*) يمكنه أن يقطع جزىء *DNA* عند تتابع معين من ستة نيوكليوتيدات، وقد سمى هذا الإنزيم *HindIII* (حروف الاسم مصدرها الكلمات التى تحدد جنس ونوع وسلالة البكتيريا). وقد نشر (سميث) وزملاء له نتائج الدراسة فى مقالين فى العدد رقم (٥١) لعام ١٩٧٠ فى مجلة *J.Mol.Biol*. وقد توالى فيما بعد اكتشاف ما يزيد على ٣٠٠ إنزيم فى أنواع مختلفة من البكتيريا حيث يقوم كل إنزيم منها بقطع جزىء *DNA* بطريقة معينة وعند تتابعات معينة من النيوكليوتيدات. وقد عرفت هذه الإنزيمات باسم (إنزيم القصر) *Restriction enzymes*. وقد فتح استخدام إنزيمات القصر آفاقا واسعة أمام تكنولوجيا توظيف المادة الوراثية. وقد حصل العالم (سميث) على جائزة نوبل فى الطب أو الفسيولوجيا فى عام ١٩٧٨ تقديرًا لذلك.

وحقيقة الأمر أن البكتيريا تستخدم إنزيمات القصر لتفتيت المادة الوراثية *DNA* للفيروسات التى تغزوها، وبذلك تحد البكتيريا من قدرة الفيروسات على التزايد داخلها وتقصر *restrict* من فعاليتها. ومن ثم سميت هذه الإنزيمات باسم إنزيمات القصر. وقد يتساءل المرء: أليس واردًا أن تؤثر هذه الإنزيمات على المادة الوراثية للبكتيريا ذاتها؟ والرد هو أن ذلك غير وارد حيث إن البكتيريا

تغير من طبيعة التركيب الكيميائي للمواقع فى مادتها الوراثية التى يمكن للإنزيم أن يؤثر فيها وذلك بإضافة مجموعة المثيل *Methylation* إليها، وبذلك يصبح حمض *DNA* الخاص بالبكتيريا غير قابل للتأثر بهذه الإنزيمات.



(شكل ٨٠)
طريقتان تقطع بأيهما إنزيمات القصر جزئ *DNA*
أعلا: القطع مورب
أسفل: القطع مستقيم

وتختلف طريقة قطع إنزيم القصر لجزئ حمض *DNA*. فقد يكون القطع مستقيما فيكون طرفا القطع كليلين (*blunt or flush ends*)، وقد يكون القطع موربا *staggered* حيث يكون طرفا القطع مائلين أى متدليين *dangling* (شكل ٨٠). وقد لوحظ أن التحام أطراف حمض *DNA* المورب يكون أسهل، مما دعا إلى وصف طرفى القطع بأنها (نهايات لاصقة) *Sticky ends*. وتجدر الإشارة إلى أن ترتيب النيوكليوتيدات السائبة فى أحد الشريطين هو نفسه فى الشريط الآخر ولكن فى الاتجاه المعاكس، ولذا فإن ترتيب النيوكليوتيدات على جانبى القطع يوصف بأنه (مقروء الاتجاهين) *Palindromic*.

ويوضح الجدول الآتى أسماء بعض إنزيمات القصر وتتابع النيوكليوتيدات على شريط واحد من حمض *DNA* واسم البكتيريا التى تنتجه. وقد وضع الحرف *N* مكان النيوكليوتيد الذى لا يهم طرازه فى التتابع.

Recognition Sites of Representative Restriction Endonucleses

Recognition site[b]	*Source*	*Enzyme*[a]
GGATCC	*Bacillus amyloliquefaciens H*	*BamHI*
GAATTC	*Escherichia coli RY 13*	*EcoRI*
GGCC	*Haemophilus aegyptius*	*HaeIII*
AAGCTT	*Haemophilus influenzae Rd*	*HindIII*
GTTAAC	*Haemophilus parainfluenzae*	*HpaI*
CCGG	*Haemophilus parainfluenzae*	*HpaII*
GATC	*Moraxella bovis*	*MboI*
GCGGCCGC	*Nocardia otitidis-caviarum*	*NotI*
GGCCNNNNNGGCC	*Streptomyces fimbriatus*	*SfiI*
TCGA	*Thermus aquaticus*	*TaqI*

[a]*Enzymes are named according to their species of isolation, followed by a number to distinguish different enzymes isolated from the same organism (e.g., HpaI and HpaII).*
[b]*Recognition sites show the sequence of only one strand of double-stranded DNA. «N» represents any base.*

ويوصف تقطيع المادة الوراثية بإنزيمات القصر بأنه (هضم) *Digestion*. ويمكن فصل هذه القطع بعضها عن بعض باستخدام تقنية تعرف باسم (الفصل الكهربائى فى الجيلاتين) *Gel electrophoresis*. وفيها يستخدم لوح رقيق خاص من الجيلاتين يوضع فى حوض مسطح يتصل من ناحية بقطب كهربى موجب، ومن ناحية أخرى بقطب كهربى سالب. ويغمر لوح الجيلاتين فى الحوض المملوء بسائل معين. ويجهز فى الجيلاتين عند الطرف السالب للحوض حفرة صغيرة *Well or Slot* لتوضع فيها المادة الوراثية - المقطعة بالإنزيم - المطلوب فصل قطعها بعضها عن بعض حسب أطوالها. ويمثل الخط الممتد فى الجيلاتين أمام الحفرة مايسمى حارة *Lane*.

تفاعل البلمرة المتسلسل *Polymerase Chain Reaction (PCR)*

كثيرا ما يقتضى الأمر دراسة جزء معين من جزئ حمض *DNA* (المادة الوراثية)، ولكن صعوبة التعامل مع عدد محدود من جزيئات هذا الحمض تحول دون ذلك، لذا يستلزم الأمر مضاعفة هذا الجزء المطلوب دراسته مرات عديدة خارج الجسم حتى

يسهل استخدامه بعد ذلك فى الدراسة المطلوبة، وتسمى عملية المضاعفة هذه باسم إكثار حمض DNA *(DNA amplification)* ولإجراء عملية مضاعفة الجزىء يلزم فك شريطى الجزىء عن بعضهما، ثم تكوين شريط جديد أمام كل شريط قديم باستخدام إنزيم البلمرة *DNA-polymerase* حيث يرتبط كل شريط جديد مع الشريط القديم – وبذلك يصبح لدينا جزيئان من الحمض بدلا من جزىء واحد. وبتكرار هذا الإجراء عدة مرات يتكون لدينا بمتوالية هندسية عدد كبير من جزيئات الحمض – تشبه كلها الجزىء الأصلى الذى بدأنا به.

ويرجع الفضل فى هذه التقنية – التى تسمى تفاعل البلمرة المتسلسل *Polymerase Chain Reaction (PCR)* إلى العالمين (مولس) *Kary Mullis* وفالونا *Fred Faloona* فى شركة *Cetus Corporation* فى كاليفورنيا – حيث قاما بنشرها فى عام ١٩٨٥، وهى تعتمد على استخدام إنزيم بلمرة مأخوذ من بكتيريا (إاشيرشياكولاى) *Escherichia coli* وإجراء عمليات المضاعفة فى أنبوبة *in vitro amplification*.

وفى العام نفسه نشر سبعة باحثين منهم (ساكى) *Ronald Saiki* وفالونا *Fred Faloona* ومولس *Kary Mullis* بحثا عن توظيف هذه الطريقة فى تشخيص مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell anaemia*. وفى الواقع فإن تقنية *PCR* استخدمت على مدى السنوات اللاحقة فى تشخيص الأمراض الوراثية والأمراض الطفيلية.

وبما أن عملية فك شريطى جزىء *DNA* عن بعضهما تستلزم درجة حرارة تصل إلى ٩٠° م فإن إنزيم البلمرة المستخدم كان يتعرض للتلف مع كل دورة تضاعف. ولا شك أن ذلك كان يشكل عبئا على من يقوم بالعمل.

وكان حل هذه المشكلة فى عام ١٩٨٨، عندما قام ثمانية من العلماء بقيادة (ساكى) *Ronald Saiki*، وكان من بينهم (مولس) *Kary Mullis* باستخدام إنزيم بلمرة من بكتيريا تعرف باسم *Thermus aquaticus* تعيش فى الينابيع الحارة، فمن المفترض أن إنزيم البلمرة فى هذه البكتيريا على وجه الخصوص يعمل فى درجة حرارة عالية. وقد أطلق على هذا الإنزيم اسم *Taq polymerase* ومن الواضح أن حروف *Taq* مأخوذة من الأحروف الأولى لاسم الجنس واسم النوع الخاص بهذه البكتيريا. ومنذ ذلك الحين أمكن للدارسين إكثار حمض *DNA* فى الأنابيب فى المعمل بإضافة إنزيم *Taq polymerase* لمرة واحدة دون أن يصاب الإنزيم بالتلف رغم تعرضه إلى درجة حرارة تصل إلى ٩٠°م فى كل دورة تضاعف. وتجدر الإشارة إلى أن بعض المعامل تستخدم فى السنوات الأخيرة إنزيما يسمى *Pfu polymerase* مأخوذا من بكتيريا *Pyrococcus furiosus* ويستطيع أن يعمل فى درجة حرارة ١٠٠°م دون أن يتلف.

وقد تعاونت شركة *Cetus* مع شركة *Perkin-Elmer* فى أمريكا لإنتاج جهاز ذاتى التشغيل يقوم بمضاعفة جزيئات حمض *DNA* ويطلق على الجهاز اسم *Automated Thermal Cycler* (شكل ملون رقم٢٢)، وهو يستخدم الآن على نطاق واسع فى معامل البحوث. وفى هذا الجهاز ترتفع درجة الحرارة آليا لإتمام عملية فك الشريطين. ثم تنخفض آليا لإتمام عملية بناء الشريط الجديد مرتبطا مع الشريط القديم ووفقا له، وهكذا فإذا بدأنا بمائة جزىء مثلا فإن عدد الجزيئات يرتفع إلى ٢٠٠ ثم ٤٠٠ ثم ٨٠٠ ثم ١٦٠٠ ثم ٣٢٠٠ ثم ٦٤٠٠ وهكذا. وقد قدر أنه فى مدى ٢٠ دورة يتم التضاعف بمقدار بليون. وتتميز هذه الطريقة بسرعة الإنجاز.

ويوضح شكل ملون (٨١) أن تخليق شريط جديد من حمض *DNA* أمام شريط قديم فى أنبوبة يقتضى أن نزود التفاعل بجزء من الشريط الجديد ليرتبط مع جزء مقابل من الشريط القديم – وعندئذ فقط يبدأ استكمال الشريط الجديد فى التكوين عقب الجزء الذى أضفناه نحن.

ويسمى الجزء من شريط حمض *DNA* الذى نضيفه لهذا الغرض باسم (بادئ *Primer*) – وعلى هذا فعلينا أن نعرف تتابع القواعد النيتروجينية فى المنطقة المجاورة للجزء المطلوب مضاعفته حتى نختار له (البادئ) المناسب. كذلك فإن الطرف أوالنهاية الأخرى للجزء المراد مضاعفته تحتاج إلى بادىء آخر. وبذلك يتركز التضاعف فى المنطقة من جزىء *DNA* الواقعة بين (البادءين).

ومن هنا فإن تفاعل *PCR* – كما ذكرنا سابقا – يضاعف جزءا من جزىء *DNA* يقع بين منطقتين من الجزىء معروف فيهما تتابع القواعد النيتروجينية حتى نختار لكل منهما (البادئ المناسب).

ومن الجدير بالذكر أن نمو تكوين شريط DNA جديد يتم بالنسبة له من الاتجاه (5̄) إلى الاتجاه (3̄) - وهو عكس اتجاه الشريط القديم الذى يتكون وفقا له هذا الشريط الجديد.

ومن المفترض أننا نوفر فى الأنبوبة التى تجرى فيها عملية التضاعف كل من الدى أوكسى نيو كليوتيدات الأربعة التى ستبنى منها الأشرطة الجديدة، وهى:

deoxythymidine triphosphate (dTTP)

deoxycytidine triphosphate (dCTP)

deoxyadenosine triphosphate (dATP)

deoxyguanosine triphosphate (dGTP)

ويتم إدخال كل من هذه الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى بناء الشريط الجديد النامى لحمض DNA بعد فصل مجموعتى فوسفات من كل منها والإبقاء على مجموعة فوسفات واحدة. ومع استمرار تكرار عملية التضاعف سنجد أن الجزء المطلوب مضاعفته قد تضاعف كثيرا وذلك دون باقى أجزاء الحمض.

إن مضاعفة المادة الوراثية بهدف دراستها تتعاظم الحاجة إليه فى مواقف عديدة منها التشخيص الطبى عن تواجد ميكروبات معينة - وهنا يجرى إكثار للمادة الوراثية للميكروب. وقد تكون المادة الوراثية للميكروب هى حمض RNA وليس حمض DNA - كما فى حالة فيروس الإيدز - وعندئذ يجرى فى المعمل بناء شريط حمض DNA أمام شريط المادة الوراثية للفيروس - ثم يتم بناء شريط حمض DNA أمام شريط DNA الأول. ثم تجرى تقنية PCR لجزىء DNA.

ويحتاج بناء شريط من حمض DNA أمام شريط من حمض RNA إلى إنزيم يسمى (إنزيم النسخ العكسى) *Reverse Transcriptase* وكان العلماء الأمريكيون الثلاثة (بالتيمور - دلبيكو - تيمن) *Baltimore, Dulbecco, Temen* قد اكتشفوا هذا الإنزيم فى عام ١٩٧٠ وحصلوا على جائزة نوبل فى عام ١٩٧٠ تقديرا لذلك.

وكما سبق القول فإن هذه التقنية تستخدم فى تشخيص الأمراض الوراثية، حيث إن سبب هذه الأمراض يرجع إلى تغيرات فى حمض DNA كما فى حالة مرض الثالثيميا *β-thalassemia* كما تستخدم هذه التقنية فى مجال الطب الشرعى حيث إنها ضرورية فى طرق الكشف عن مرتكبى الجرائم أو فى تحديد البنوة، حيث إنها تسمح بمضاعفة أقل كمية من المادة الوراثية حتى لو كانت مستمدة من خلية واحدة، كما تساعد هذه التقنية فى الكشف عن وجود الجينات المسرطنة *oncogenes*. وقد تم تطبيق هذه التقنية أيضا فى دراسة حمض DNA الخاص بالميتوكوندريا. وتستخدم هذه التقنية على نطاق واسع فى تشخيص مرض الإيدز.

ويوضح الشكل الملون (٨٢) تضافر معارف البيولوجيا الجزيئية سالفة الذكر فى كشف ما إذا كان جنين لم يولد بعد مريضا بمرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anaemia* وذلك فى عائلة يشيع فيها جين هذا المرض. ويوضح الجزء (a) من الرسم منطقة من حمض DNA حجمها *500bp* تحتوى على التتابع السليم من النيوكليوتيدات. ويمكن لإنزيم القصر *MstII* أن يقطعها (يهضمها) عند التتابع المدون إلى قطعتين أحدهما حجمها *200bp* والأخرى حجمها *300bp*. كما يوضح الجزء نفسه من الرسم المنطقة نفسها من حمض DNA ولكن أصابتها طفرة نقطية *point mutation* هى السبب فى حدوث مرض الأنيميا المنجلية (باللون الأحمر فى تتابع النيوكليوتيدات). وبسبب حدوث هذا التغير فى التتابع فإن إنزيم القصر *MstII* لايمكنه قطع الحمض النووى DNA فى هذه المنطقة.

وتتحدد خطوات العمل فيما يلى:

- استخدام بادئين *2 primers* يعملان عند طرفى الجزء المطلوب من حمض DNA وإجراء تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل *polymerase chain reaction*.

- استخدام إنزيم القصر *MstII*، فإذا كان الحمض النووى لم يصب بالطفرة فإن الجزء الذى تمت مضاعفته بتقنية تفاعل البلمرة المتسلسل يهضم بالإنزيم إلى جزأين أحدهما حجمه *200bp* والآخر حجمه *300bp*. وإذا كان هذا الجزء أصيب بالطفرة فإنه لن يهضم وسيظل حجمه على حالة *500bp*.

– يجرى بعد ذلك لقطع حمض *DNA* فصل كهربى باستخدام ألواح الجيلاتين، ويتم هذا باستخدام جهاز خاص (شكل ملون ٨٣) وهو عبارة عن طبق يحتوى على محلول معين ويتصل بالتيار الكهربى، ويوضع فى الطبق لوح جيلاتين تعمل فيه حفر تعرف باسم *wells* فى ناحية القطب السالب حيث يوضع فى كل حفرة إحدى عينات الحمض النووى *DNA* موضوع الدراسة. وبتشغيل الكهرباء تتحرك *migrate* هذه القطع فى داخل لوح الجيلاتين. فى اتجاه القطب الموجب لمسافة تتناسب عكسيا مع حجمها، فالقطع الصغيرة تتحرك لمسافة طويلة، والقطع الكبيرة تتحرك لمسافة قصيرة. يتم بعد ذلك صباغة لوح الجيلاتين بصبغ *Ethidium bromide* حتى يمكن مشاهدة مواقع قطع *DNA* على شكل شرائط *bands*، ويمثل الجيلاتين الممتد أمام كل حفرة ما يسمى باسم حارة *Lane*.

ويوضح الجزء (*b*) من الشكل الملون (٨٢) إحدى الأسر فيها كل من الأب والأم حامل لجين المرض (*S*) بصورة خليطة (*AS*)، والجين (*S*) متنحٍّ، وأنجبا ابنا تجمع فيه جينا المرض مما أدى إلى ظهور أعراض المرض عليه. ثم جاء الحمل الثانى وهو الجنين موضوع البحث ومثار القلق حيث يواجه هذا الجنين الاحتمالات كافة بعد أن جاءت مفاجأة الابن الأول. فالجنين هذا إما يرث من الأب والأم جينين سليمين (*AA*)، وإما أن يرث جينا سليما وآخر للمرض (*AS*)، أو يرث جينى المرض (*SS*) – مثلما حدث فى حالة الوليد الأول – وبذا تظهر عليه الحالة المرضية.

فى هذا المثال أخذت خلايا من هذا الجنين ومن الأب والأم والوليد الأول وأجريت على حمضها النووى *DNA* الخطوات سالفة الذكر وهى :

– تفاعل البلمرة المتسلسل.

– إخضاع الجزء المضاعف إلى إنزيم القصر *MstII*.

– إجراء عملية الفصل الكهربى.

وتوضح مواقع الشرائط *bands* فى لوح الجيلاتين المبين فى الجزء (*b*) من الرسم ما يلى :

١ – أن كلا من الأب والأم له ٣ شرائط، الأقرب منها هو للجين هو الذى حدثت به طفرة وبالتالى لم يتأثر بإنزيم القصر وحجمه *500bp*. أما الشريطان البعيدان فهما يخصان الجين الذى لم تحدث به طفرة وبالتالى تأثر بإنزيم القصر وانقطع إلى جزأين حجمهما *200bp&300bp*. ومن ذلك يتضح أن كلا من الأب والأم خليطان (*AS*) وبالتالى لا تظهر عليهما الصفة المرضية.

٢ – المولود الأول له شريط واحد وهو قريب فى لوح الجيلاتين وحجمه *500bp* وهو بالتالى للمادة الوراثية التى لم تتقطع بإنزيم القصر بسبب حدوث طفرة مزدوجة، فالمولود إذن نقى فى صفة المرض حيث تحركت المادة الوراثية للجنين (*SS*) فى لوح الجيلاتين إلى الموقع نفسه ليكونا معا شريطا واحدا.

٣ – أما الجنين – موضوع البحث والمطلوب اتخاذ قرار بشأنه – فله شريطان بعيدان حجمهما *200bp&300bp*، وهذا يعنى أن المادة الوراثية للجينين قد تقطعت بإنزيم القصر لأنه لم تحدث فى أى من الجينين طفرة، أى إن المادة الوراثية لكل جين قد تقطعت إلى جزأين حجمهما *200bp&300bp*. إذن فالجنين محظوظ حيث إنه أخذ جينا سليما من الأب وجينا سليما من الأم، وبذلك فهو سليم بصورة نقية (*AA*) وبالتالى يكون القرار هو الإبقاء على هذا الحمل حتى تتم الولادة.

وسنرى فى الفصل السابع من الكتاب مثالا آخر يخص مرض التليف الحوصلى *Cystic Fibrosis* وكيفية تشخيصه فى الأجنة بالطرق المعملية للبيولوجيا الجزيئية.

طريقة الكشف عن تتابع الجزيئات فى المادة الوراثية *DNA*

تكشف هذه الطريقة عن الطفرات الحادثة فى القواعد النيتروجينية المكونة للشفرات الوراثية، كما أنها تستخدم للكشف عن الجينوم.

وقد سبق أن أوضحنا أن حمض *DNA* هو مادة الوراثة وأن هذا الحمض يتكون الجزىء فيه من سلسلتين من جزيئات النيوكليوتيدات *Nucleotides* – وأنه من المفترض أن كل جين عبارة عن عدد معين من تتابعات هذه النيوكليوتيدات.

وعلـى هـذا فإن التعرف على تتابعات النيوكليوتيدات فى جزيئات حمض *DNA* لكائن ما يعنى الكشـف عن خصوصية المادة الوراثية لهذا الكائن. ويترتب على هذه المعرفة إمكانية غير مسبوقة فى التحكم فى الصفات الموروثة للكائنات.

طريقة سانجر *Sanger Method*:

يعتبر الكشـف عن تتابعات النيوكليوتيدات فى المادة الوراثية لكائن ما عملاً علميا رفيعا. وتعرف الآن عدة طرق لكشـف تتابع النيوكليوتيدات فى حمض *DNA* نذكر منها طريقة العالم الشـهير (فريدرك سـانجر) *Frederick Sanger* من جامعة كمبردج. وكان (سـانجر) قـد حصل على جائزة نوبـل فى الكيمياء مرتين، الأولى فى عام ١٩٥٨ عندما اسـتطاع فى عام ١٩٥٣ كشـف ترتيب الأحماض الأمينية المكونة للإنسـولين، والثانية حصل عليها فى عام ١٩٨٠ لابتكاره مع زملاء له طريقة لكشـف تتابع الجزيئات المكونة لحمض *DNA* والتى سنستعرضها هنا. وقد نشر ذلك فى سلسلة من البحوث أذكر منها ما ورد فى العدد (٩٤) لعام ١٩٧٥ من مجلة *J. Mol. Biol.*، وفى العدد (٧٤) عام ١٩٧٧ من مجلة *Proc. Nat. Acad. Sci.*، وفى العدد (٢١٤) لعام ١٩٨١ من مجلة *Science*. وقبل أن نتناول طريقة (سانجر) للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى حمض *DNA* أود أن أشير إلى نقطتين. فقد علمنا من قبل فى موضوع تفاعل البلمرة المتسلسل (*PCR*) أن تضاعف حمض *DNA* يحتاج إلى وجود إنزيم *DNA-polymerase* وإلى بادئ *Primer* وإلى طرز (دى أوكسى نيوكليوتيدات) *deoxynucleotides* الأربعة لتستخدم فى بناء شريط *DNA*.

ومن الجدير بالذكر أن ارتباط كل دى أوكسى نيوكليوتيد جديد مع الدى أوكسى نيوكليوتيد السابق عليه فى السلسلة الجديدة مشـروط على وجود (*OH*) متصلة مع ذرة الكربون رقم (٣) فى جزىء السـكر الداخل فى تكوين الدى أوكسى نيوكليوتيد السابق، فوجود مجموعة (*OH*) فى الجزىء السابق ضرورى لإضافة دى أوكسى نيوكليوتيد جديد (شكل ٨٤).

Normal deoxynucleoside triphosphate (i.e. 2' deoxynucleotide)

Dideoxynucleoside triphosphate (i.e. 2',3' dideoxynucleotide)

(شكل ٨٤)

الرسم العلوى للجزىء ذو التركيب الطبيعى *deoxynucleoside triphosphate*

الرسم السفلى للجزىء الذى يستخدم لإنهاء بناء سلسلة الحمض النووى *chain terminator* ويتم الحصول عليه بحذف مجموعة *OH* من عند الموقع (٣) ولذا يعرف باسم *dideoxynucleoside triphosphate*

وتعتمد طريقة (سانجر) على إجراء تضاعف المادة الوراثية بتوفير إنزيم *DNA polymerase* وبادئ مشع *Labelled Primer* وطرز الدى أوكسى نيوكليوتيدات *Deoxynucleotide triphosphate* الأربعة. ويشترط أن يكون أى من البادىء أو الدى أوكسى نيوكليوتيدات مشعة حتى يمكن متابعة الجزيئات كما سنرى فيما بعد. وحجر الزاوية فى هذه التقنية هو أن يضاف قدر ضئيل من أحد مركبات الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات *dideoxynucleotides* -َ2، َ3 الأربعة - وهى :

dideoxythymidine triphosphate (dd TTP)
dideoxycytidine triphosphate (dd CTP)
dideoxyadenosine triphosphate (dd ATP)
dideoxyguanosine triphosphate (dd GTP)

وميزة هذه المركبات هى عدم وجود مجموعة (*OH*) فى ذرة الكربون رقم (َ3) فى جزىء السكر الخاص بها. فإذا ما ارتبط أى من هذه الجزيئات فى شريط *DNA* فإنه يتعذر بعد ذلك ارتباط أى *deoxynucleotide* لاحق؛ وبذلك تقف عملية نمو الشريط *DNA* عند هذا الحد.

وغنى عن القول أن هذه المركبات الأربعة الموضح أسماؤها فيما سبق يتم إدخال أى منها فى الشريط الجديد النامى لحمض *DNA* بعد فصل مجموعتى فوسفات من كل منها كما فى الحالة العادية.

وفيما يلى موجز بالخطوات الأساسية للكشف عن تتابع الجزيئات المكونة للمادة الوراثية بطريقة سانجر *DNA-Sequencing*: (شكل ٨٥ أ ملون).

- باستخدام أحد إنزيمات القصر *A restriction enzyme* يتم تقطيع جزىء *DNA* إلى قطع *fragments* تتميز بأن لكل منها طرف يحمل نفس تتابعات الدى أوكسى نيوكليوتيدات، ولكن هذه القطع غير متساوية الطول بالطبع.
- تفصل هذه القطع عن بعضها حسب طول كل منها عن طريق الفصل الكهربائى باستخدام ألواح الجيلاتين.
- تستخلص قطع حمض *DNA* من شرائط الجيلاتين *DNA-elution*.
- تجرى مضاعفة *amplification* لكل مجموعة من قطع *DNA* على حدة باستخدام تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل (*PCR*) وذلك فى وجود بادىء *primer* والدى أوكسى نيوكليوتيدات الأربعة وكمية قليلة من أحد الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات (وليكن *ddATP*).
- ومن الجدير بالذكر أن البادىء سيحتوى على مجموعة (*OH*) عند ذرة الكربون رقم (َ3) لجزىء السكر مما يساعد على ارتباط أحد جزيئات النيوكليوتيدات المزود بها التفاعل.

وبذلك سيبدأ تخليق شريط جديد أمام كل شريط قديم - وسيتوالى ترتيب النيوكليوتيدات الجديدة فى بناء الأشرطة الجديدة - ولكن عملية بناء أى شريط ستقف إذا أخذ جزىء (داى دى أوكسى نيوكليوتيد) فى بناء الشريط الجديد. وحدوث هذا الاحتمال الأخير يتم عشوائيا ويؤدى ذلك إلى أن الجزيئات الجديدة ستكون متفاوتة فى أطوالها ولكن كل منها ينتهى بالداى دى أوكسى نيوكليوتيد *dd ATP* ويبدأ عند الموقع نفسه.

- تكرر الخطوة الأخيرة مع كمية أخرى من نفس قطع *DNA* ولكن يضاف إليها كمية قليلة من داى دى أوكسى نيوكليوتيد آخر (وليكن *dd TTP*) وعندئذ فإن الأشرطة الجديدة ستتفاوت أطوالها أيضا وينتهى كل منها بالداى دى أوكسى نيوكليوتيد *dd TTP*.
- تكرر مرة ثالثة ثم رابعة باستخدام الداى دى أوكسى نيوكليوتيد *dd CTP* ثم الداى دى أوكسى نيوكليوتيد *dd GTP*.
- تؤخذ قطع الـ *DNA* الناتجة عن العمليات المضاعفة الأربع ويجرى لها فصل كهربائى باستخدام ألواح الجيلاتين، وهذا يتم بعمل أربع حفر *wells* متجاورة فى لوح الجيلاتين، ليوضع فى كل حفرة قطع *DNA* (الشكل الملون ٨٣) التى تنتهى شرائطها بأحد الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات.. ويمثل الجيلاتين، الممتد أمام كل حفرة ما يسمى حارة *Lane*. يؤدى الفصل الكهربائى إلى انفصال قطع الحمض النووى فى شرائط فى كل حارة فى الجيلاتين حسب أطوالها. وتعبر شرائط كل حارة عن تواجد أحد النيوكليوتيدات. ويمكن عن طريق تتبع النيوكليوتيدات فى الحارات الأربع للجيلاتين معرفة (قراءة) ترتيب النيوكليوتيدات المكونة للقطعة من جزئ *DNA* المستخدمة.

طريقة ماكسام وجلبرت *Maxam and Gilbert Method*

تجدر الإشـارة إلى أن ماكسـام وجلبرت *A. Maxam and W. Gilbert* من جامعة هارفارد كانا قد ابتكرا طريقة أخرى للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات في الحمض النووى *DNA* ونشرا بحثهما فى العدد ٧٤ لعام ١٩٧٧ من مجلة *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*

وتتحدد طريقة «ماكسام وجلبرت» فى الخطوات الآتية (شكل ٨٥ ب ملون):

١ – إكثار الجزء من الحمض النووى *DNA* المراد معرفة تتابعاته.

٢ – وسم *labelling* أحد طرفى قطع الحمض النووى بعنصر مشع وليكن ^{32}P.

٣ – تقسيم أجزاء الحمض النووى إلى أربع مجموعات.

٤ – استخدام مواد كيميائية معينة تخضع أجزاء الحمض النووى إلى تحلل كيميائى *Chemical degradation* وفق ضوابط معينة كما يلى:

- إخضاع المجموعة الأولى من قطع الحمض النووى *DNA fragments* إلى تحلل كيميائى يؤدى إلى كسـر هذه القطع عشـوائيا قبل القاعدة النيتروجينية *G*. سـينتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك على حسـب موقع القاعدة *G* التى انكسرت قبلها قطعة الحمض النووى.
- إخضاع المجموعة الثانية من قطع الحمض النووى لتحلل كيميائى يؤدى إلى كسر هذه القطع عشوائيا قبل أى من القاعدتين *A+G* سـينتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك على حسـب موقع القاعدة *G* أو القاعدة *A* التى انكسـرت قبل أى منهما قطعة الحمض النووى.
- إخضاع المجموعة الثالثة من قطع الحمض النووى لتحلل كيميائى إلى كسر هذه القطع عشوائيا قبل القاعدة النيتروجينية *C*. سينتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك حسب موقع القاعدة *C* التى انكسرت قبلها قطعة الحمض النووى.
- إخضاع المجموعة الرابعة من قطع الحمض النووى لتحلل كيميائى يؤدى إلى كسر هذه القطع عشوائيا قبل أى من القاعدتين *C+T* سـينتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك على حسـب موقع القاعدة *C* أو القاعدة *T* التى انكسـرت قبل أى منهما قطعة الحمض النووى.

ويلاحظ أنه فى جميع الحالات يتم كسر كل قطعة *DNA* فى موقع واحد فقط وأن كل جزء ناتج يمتد من الطرف المشع حتى القاعدة النيتروجينية التى تسبق مباشرة القاعدة التى دمرت فى عملية التحلل الكيميائى.

٥ – يجـرى تفريـد كهربى على لوح جيلاتينى *gel electrophoresis* للمجموعـات الأربع من قطع الحمض النووى *DNA* بعد تمام إجراء التحلل الكيميائى.

سوف تنفصل قطع كل مجموعة عن بعضها حسب أطوالها لتكون شرائط *bands* يمكن مشاهدتها بتطبيق تقنية الإشعاع الذاتى *autoradiography* حيث إن قطع الحمض النووى مشعة كما سبق القول. ومن المتوقع بالطبع أن كل الشرائط *bands* التى سنشاهدها فى الحارة *G* ستكون موجودة فى الحارة *A+G*، كما أن كل باندات الحارة *C* ستكون موجودة فى الحارة *C+T*.

ويمكن بذلك قراءة تتابع النيوكليوتيدات برصد مواقع الباندات فى الحارات الأربع على لوح الجيلاتين.

ملحوظة: القاعدة النيتروجينية المرتبطة بالعنصر المشـع يتعذر إدراك طبيعتها بهذه التقنية لأن تحلل قطعة الحمض النووى قبل هذه القاعدة سيؤدى إلى عدم وجود مادة وراثية مرتبطة بالعنصر المشع وبالتالى عدم وجود شريط على لوح الجيلاتين.

استخدام مجسات الحمض النووى (*DNA Probes*) للكشف عن تسلسل معين من الجزيئات:

هـى قطع من شـريط واحـد من حمض *DNA*، يتكـون كل منها مـن تتابع معين مـن النيوكليوتيدات تحمل النظير المشـع *Isotope* (^{32}P)، وتجهـز هذه المجسـات للارتباط (أو للتهجين *hybridize*) مع شـريط *DNA* ذى تتابعـات نيوكليوتيدات متممة *Complementary Sequence* يسـتهدف التحقق من وجوده. ويوضح الشـكل الملون (٨٦) عند أعلاه شـريط المجس محتويا النظير

المشع. ويوضح الشكل أيضا قطعًا من شريط حمض *DNA* التى يطلب البحث عند أحدها. وفى أسفل الشكل تجد المجس قد تهجن مع قطعة معينة – دون بقية القطع – وهى القطعة التى تحتوى على تتابع نيوكليوتيدات متممة لتلك التى يحملها المجس. ويتم التعرف على القطعة المطلوبة والمجس المرتبط بها عن طريق تقنية خاصة يتم بها الكشف عن المواد المشعة تعرف باسم (التشعيع الذاتى) *Autoradiography*. وغنى عن البيان أنه كلما كان المجس يحتوى على عدد أكبر من التتابعات كانت قدرته أكبر على الارتباط (فقط) بالشريط المطلوب.

وتعرف ثلاثة طرز من مجسات *DNA* :

(أ) حمض *DNA* المتمم *Complementary DNA (cDNA)* :

وهى أجزاء من حمض *c-DNA* تم الحصول عليها باستخدام إنزيم النسخ العكسى *Reverse Transcriptase* أمام شريط *m-RNA*، وعلى ذلك فالمجس يتكون من تتابعات حمض *DNA* الموجودة فى المناطق المعروفة باسم إكسونات *exons* فقط، ويتراوح طول المجس من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات.

(ب) مجسات جينومية *Genomic Probes* :

وهى قطع من حمض *DNA* تحوى اكسونات *exons* أو إنترونات *introns* وقد لا تحتوى جينات محددة. ويتراوح طول المجس من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات.

(جـ) مجسات قليلة النيوكليوتيدات *Oligonucleotide Probes* :

وهى تتكون من عدد يتراوح بين ٢٠ – ٣٠ نيوكليوتيد.

ويوضح الشكل الملون (٨٧) استخدام مجس لمنطقة من حمض *DNA* مصابة بطفرة جين مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anemia* ومجس آخر للمنطقة نفسها من الحمض النووى غير الطافر (الطبيعى)، وذلك للتهجين مع نفس المنطقة من الحمض النووى فى المادة الوراثية لثلاثة أشخاص. وبالطبع فإن المجس الذى يحمل الطفرة سيتهجن مع الجين المصاب بالطفرة، أما المجس الذى لا يحمل الطفرة فإنه سيتهجن مع الجين السوى.

ويوضح الرسم لوح جيلاتين استخدم للفصل الكهربى للعينات – من الأفراد الثلاثة – التى هجنت مع المجس الطبيعى، ولوح جيلاتين آخر استخدم للفصل الكهربى للعينات – من نفس الأفراد الثلاثة – هجنت مع المجس الذى يحمل طفرة الأنيميا المنجلية.

وتوضح دراسة لوحى الجيلاتين أن :

- الفرد رقم (١) يحمل جينين طبيعيين حيث إنه لم يظهر له شريط فى لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التى تم تهجينها مع مجس يحمل الطفرة، بينما ظهر له شريط فى لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التى هجنت مع مجس سوى (للجين الطبيعى).
- **الفرد رقم (٢) يحمل جينين لمرض الأنيميا المنجلية حيث لم يظهر له شريط فى لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التى هجنت مع مجس سوى، بيما ظهر له شريط فى لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التى هجنت مع مجس سوى (للجين الطبيعى).**
- الفرد رقم (٣) يحمل جينا طبيعيا وجينا للأنيميا المنجلية حيث ظهر له شريط فى كل من لوحى الجيلاتين.

طريقة سزرن لالتقاط حمض *(DNA) Southern Blotting* :

تهدف هذه الطريقة إلى التعرف على جزء معين من حمض *DNA* يحمل تتابعات معينة فى تحضير دائم. وقد ابتكر هذه الطريقة الباحث إدوارد سزرن *Edward Southern* من قسم علم الحيوان فى جامعة إدنبرة فى سكوتلندة ونشرها فى مجلة *J.Mol. Biol.* عام ١٩٧٥. وفيما يلى خطوات عمل هذه الطريقة: (شكل ملون ٨٨)

- يجرى هضم المادة الوراثية بواسطة إنزيم قصر *Restriction enzyme* وبذلك يتم تكسيرها إلى قطع صغيرة منها القطعة المطلوب تحديدها.

• يجـرى فصـل كهربائى جيلاتينى *gel electrophoresis* لهذه القطع فتكون شـرائط على لوح الجيلاتين *gel* يحتل كل منها موقعه حسب طوله.

• تؤخذ صورة للوح الجيلاتين وعليه شرائط حمض *DNA*.

• يغمر لوح الجيلاتين فى محلول قلوى (أيدروكسـيد صوديوم) ويعمل ذلك على فصل الشـريطين المكونين لقطع حمض *DNA* عن بعضهما، ويعرف ذلك باسم *Denaturation*، حيث تصبح المادة الوراثية على شكل شرائط *Strands*.

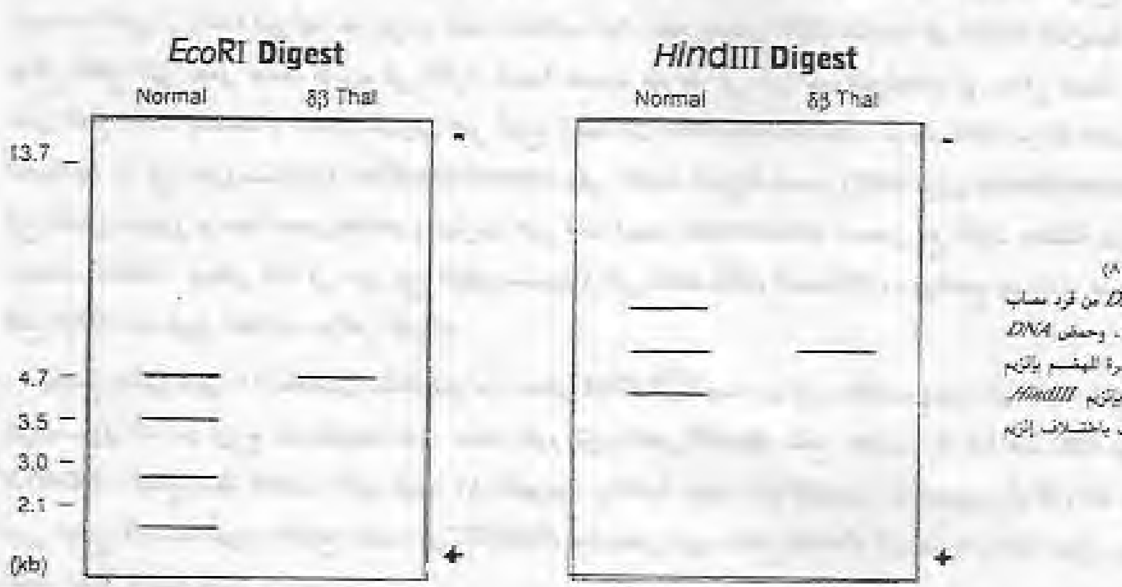
• يتم التقاط شرائط حمض *DNA* أى نقلها من لوح الجيلاتين إلى لوح من نيترات السليولوز *Cellulose nitrate filter* فيما يعرف باسم (التقاط سزرن) *Southern blotting*، وفى هذه الطريقة تغمس أطراف ورقة ترشيح ماص فى صينية تحتوى على سائل معين، ثم يوضع فوقه لوح الجيلاتين الذى تقع عليه شرائط حمض *DNA*، ويوضع لوح نيترات السليولوز فوق لوح الجيلاتين. ثم يوضع فوق لوح السـليولوز رزمة من ورق الترشـيح الماص يعلوها ثقلا زنته حوالى كيلو جرام واحد، فتنتقل بذلك شرائط حمض *DNA* إلى لوح نيترات السليلولوز تحت تأثير الحركة الصاعدة للمحلول من خلال ورق الترشيح.

• تعمل شرائط حمض *DNA* على لوح نيترات السليولوز بمجس *probe* من شريط *DNA* الموسوم بالفوسفور المشع والذى يحمل التتابعـات المكملة لأحد شـريطى جزىء *DNA* المراد البحث عنه، وبذلك يتم تهجينـه *hybridization* أى اتحاده معه إن وجد. يغسـل لوح السليولوز لإزالة المجسـات غير المرتبطة. يستطيع الباحث مشاهدة موقع الجزىء المهجن وذلك باستخدام الضوء فوق البنفسجى. كما يمكن تصويره بفيلم أشعة إكس.

وفى النهاية تجرى مشاهدة موقع هذا الجزىء مع شرائط *DNA* التى سبق التقاط صورة لها وهى على لوح الجيلاتين.

ولعل القارئ يلاحظ أن اسم العالم الذى ابتكر هذه الطريقة *Southern* يعنى (الجنوبى). ومن الطريف أن تسمية بعض التقنيات الأخرى ارتبطت باسم هذه التقنية، فهناك تقنية سميت (الالتقاط الشمالى) *Northern blotting* وهى خاصة بحمض *RNA*، كما أن هناك تقنية تعرف باسم (الالتقاط الغربى) *Western blotting* وهى خاصة بالبروتينات. وتجدر الإشارة إلى أن اسمى هاتين التقنيتين هما تعبيران رمزيان شاعا فى المعامل *Laboratory Jargon*، وليس هنا ضرورة لشرح تفصيلات هاتين التقنيتين.

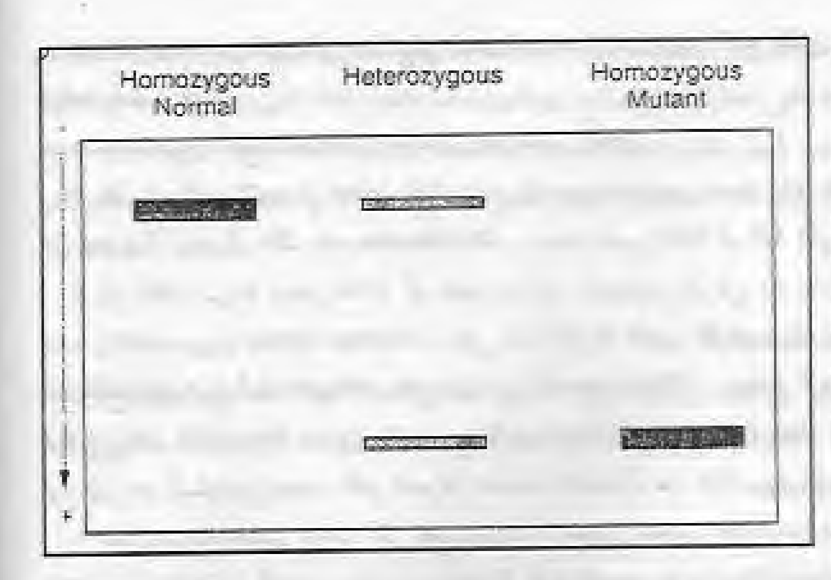
ويوضح شكل ٨٩ تجربتين أجريتا على الجلوبين السوى والجلوبين المصاب بالثالاسيميا (دلتا وبيتا) فى كل تجربة، حيث تم إخضاع الجلوبين فى التجربة الأولى لإنزيم القصر *EcoRI* وفى التجربة الثانية لإنزيم القصر *HindIII*. وفى كل تجربة اختلف نظام الشرائط *DNA* فى الحالة السوية عن الحالة المرضية.



(شكل ٨٩)

إخضاع حمـض *DNA* من فرد مصاب بالثالاسيميا (دلتا وبيتا)، وحمض *DNA* من شـخص سوى مرة للهضم بإنزيم *EcoRI* ومرة أخـرى بإنزيم *HindIII* نظام الشـرائط يختلف باختـلاف إنزيم القصر المستخدم.

وفي كل تجربة تم استخدام إنزيم القصر ثم الفصل الكهربي على ألواح الجيلاتين ثم إجراء التقاط سيزرن على ألواح نيترات سليلوز تعرض فـي خطـوة تالية لمحلول قلوي لفك شـريطي أجـزاء الحمض النـووي *DNA* عـن بعضهما البعـض. وفـي خطـوة تالية اسـتخدم مجس (مشـع) مكمل لجين الجلوبين، ويوضح تصوير هذه الألواح الشـرائط التي تهجنت مع المجس في كل حالة.



(شكل ٩٠)
الفصل في الجيلاتين يعطي شرائط *bands* يمكن التمييز عن طريقها بين الأفراد الذين يحملون الجين السوي بصورة مزدوجة (نقية)، والأفراد الذين يحملون جين المرض بصورة مهجنة (خليطة)، والأفراد الذين يحملون جين المرض بصورة نقية.

ومـن الجديـر بالذكـر أن أول حالـة يتـم تشـخيصها لمرض وراثي أصاب جنينا بشـريا عن طريـق تحديد الجين الطافـر كانت لمرض ألفـا ثالاسيميا. وكان ذلـك في عام ١٩٧٦ على يـد العالم *Kan* وزملائه. ثـم أجروها بعد ذلك علـى جنين مصاب بالأنيميـا المنجلية في عام ١٩٧٨.

ويوضح شكل ٩٠ إمكانية التفرقة بين وجود جين طبيعي (سوي) بصورة مزدوجة (نقي)، ووجوده بصورة خليطة (سوي/طافر)، ووجوده بصورة نقية طافرة وذلك في حالة أن طفور الجين يرجع إلى طفرة نقطية.

تقنية (تعدد أطوال قطع القصر) *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)*

تعـرف هـذه التقنية اختصارًا بكلمة (رفلب)، وهي تعتمد على وجود اختـلاف بين الأفراد من حيث المواقع التي تعمل عندها إنزيمات القصر في المادة الوراثية مما يترتب عليه اختلاف أطوال قطع حمض *DNA* الناتجة عن المعاملة الإنزيمية. وينشأ اختلاف مواقع القطع التي يعمل عندها الإنزيم في الأفراد نتيجة حدوث طفرات في طرز النيوكليوتيدات في مواقع معينة. بعد ذلك يجرى فصل لقطع *DNA* باستخدام الفصل الكهربي على ألواح الجيلاتين *gel electrophoresis*، ثم يتم التقاط شرائط حمض *DNA* من لوح الجيلاتين إلى لوح نيتروسـليولوزي *nitrocellulose filter* وهي التقنية المعروفة باسـم (التقاط سزرن *Southern blotting*)، ثم يعامل لوح النيتروسليولوز بواسطة مجس *probe* وسيترتب على ذلك تهجن *hybridization* المجس مع أطوال مختلفة من قطع *DNA* في العينات المختلفة، ويظهر ذلك في صور لوح النيتروسـليولوز التي تلتقط بأفلام أشـعة (*X*)، وبالطبع يسـتدل على اختلاف أطوال قطع *DNA* عن طريق اختلاف مواقع الشرائط.

ويوضح (شكل ملون ٩١) قطعتين متناظرتين من حمض *DNA* كل منهما من فرد مختلف وطول كل منهما (٩) كيلوبيز (الكيلو بيز يسـاوي ألفا من أزواج النيوكليوتيدات)، حيث يقوم إنزيم القصر *BamHI* بقطع الجزيء رقم (*I*) عند ثلاثة مواقع في التتابع *GGATCC*، فينتج لدينا قطعتان الأولى طولها (٤) كليوبيز، والثانية طولها (٥) كلوبيز. أما الجزئ رقم (*II*) فقد حدثت به طفرة فـي الموقع الأوسـط غيرت التتابع عنـده إلى *GGGTCC* مما جعل إنزيم القطع *BamHI* لا يعمل عند هذا الموقع، وبالتالي سـينتج عندها قطعة واحدة طولها ٩ كيلوبيز.

وعند استخدام المجس على لوح النيتروسليولوز فإنه في الجزىء رقم (I) سيرتبط مع قطعة من جزىء DNA طولها ٤كيلوبيز، ولكنه في الجزىء رقم (II) سيرتبط مع قطعة من جزىء DNA طولها ٩ كيلوبيز. وبالطبع فإن كل قطعة سيكون لها موقع مختلف على لوح النيتروسليولوز، وبهذا تستخدم هذه التقنية في التمييز بين الفردين. وتجرى هذه التقنية عادة باستخدام عدد من إنزيمات القصر لتزداد فعاليتها.

ويوضح شكل ٩٢ (ملون) جين حالة مرضية أعطى الرمز (D) وهو جين سائد على الجين الطبيعي Wild Type (WT) وفي هذا المثال نجد الجين (D) مرتبطا linked بحدوث RFLP. ومن هنا فالشخص الخليط في الحالة المرضية سيعطى شريطا يمثل الجزء الكامل من المادة الوراثية r وشريطا آخر للقطعة A من المادة الوراثية للجين الثاني التي تحمل الجين المريض. أما الشخص السوى ففيه الجينان الطبيعيان يغيب عنهما تأثير RFLP وبالتالي سيعطينا شريطا واحدا.

وتشتمل خطوات العمل على إجراء التقاط سزرن Southern blotting لتحميل المادة الوراثية على لوح filter، ثم إجراء تهجين hybridization مع مجس مشع، ثم يتم تصوير اللوح filter بأشعة إكس لتظهر الشرائط على الفيلم.



الفصل السادس

الأمراض الوراثية

سبق أن ذكرنا أن الأمراض الوراثية التى تصيب الإنسان يقدر عددها بالآلاف. وتجدر الإشارة هنا إلى أن الخلل فى جين واحد (قد) يسبب العديد من الأعراض المرضية *manifold effect* وليس عرضًا واحدًا كما قد يظن البعض، كما أن هذه الأعراض قد لايكون بين بعضها علاقة *pleitropic*. ففى عرض مارفان *Marfan Syndrome* الذى سنتناوله فى هذا الفصل والذى يرجع إلى جين سائد تظهر على المصابين الأعراض الآتية:

- طول اليدين المزودتين بأصابع نحيلة عنكبوتية *- Long hands with slender, spidery fingers*
- طول الجسم مع طول الوجه ونحول العظم *- Tall with long face and slender bones*
- تشوهات بعظام العمود الفقرى *- Spinal anomalies (kyphosis, scoliosis, hemivertebrae)*
- تشوه عظمتى اللوح واتخاذ القفص الصدرى شكل ذلك الخاص بالحمام وتقوس سقف الحلق *- Winged scapulae, pigeon chest– arched palate*
- ضعف بناء عضلات الجسم *- Poorly developed body muscles*
- نقص فى الدهون تحت الجلد *- Deficiency of subcutaneous fat*
- مرونة زائدة للمفاصل *- Hypermotility of joints*
- عدد كبير من التشوهات فى تركيب العين *- Subluxation of the lens– hippus– cataract– buphthalmos– megalocornea– high myopia or high hypermetropia– miotic pupil– coloboma of the lens– coloboma of the macula– ptosis.*
- تشوه الأذنين *- Deformed ears*
- أمراض القلب *- Heart diseases*
- شق سقف الحلق *- Cleft palate*
- كبر حجم اللسان *- Macroglossia*
- التصاق الأصابع *- Syndactyly*
- صغر حجم الأعضاء التناسلية أو كبرها *- Hypogenitalism or hypergenitalism*
- انشقاق فقرات العمود الفقرى *- Spina bifida*
- تعدد الأثدية *- Supernumerary mammae*

ومن ناحية أخرى فإن أعراض الحالة المرضية الناشئة عن جين ما قد تتنوع بين الأفراد، وقد يعزى ذلك إلى أن الجين يعمل فى وسط مجموعة كبيرة من الجينات الأخرى للفرد، كما يعمل فى ظل ظروف بيئية متباينة. ففى المثال السابق (عرض مارفان) لاتظهر كل الأعراض السابقة فى الفرد نفسه. كما تختلف درجة شيوع هذه الأعراض بين الأفراد. وفى مثال آخر تجد فى الحالة المرضية المعروفة باسم (صغر الأعين *microphthalmia*) أعراضا أخرى تصيب الأفراد مثل عتمة القرنية والعدسة وغياب القزحية. كما أن الذكور يكونون عميانا. ويلاحظ هنا أن بعضهم يكون مصابا بقصور عقلى والبعض الآخر يكون لديهم ذكاء طبيعى.

(وترجع هذه الحالة إلى جين متنح مرتبط بكروموسوم الجنس (X).

وفى الحالة المرضية المعروفة باسم *retinitis pigmentosa* نجد بعض الأفراد مصابين بعتمة عدسة العين *cataracts*، والبعض الآخر غير مصاب. وفى الحالة المرضية المعروفة باسم *brachydactyly* نجد أصابع أيدى المصابين غير مكتملة وقصيرة، إلا أن بعض الأفراد المصابين نجد لديهم التصاقا بين بعض الأصابع *Syndactyly* وتمتد الحالة لتشمل أصابع أقدامهم.

وقد تضافرت جهود العلماء على مدى عقود طويلة للكشف عن آليات حدوث الأمراض الوراثية وطرق تشخيصها والبحث عن إمكانية تجنبها والتخفيف من آثارها. ويوضح الشكل الملون (٩٣) رسما للمجموعة الكروموسومية فى الإنسان موقعا عليها جينات بعض الأمراض الوراثية والمشاكل الصحية الناتجة فى كل حالة. ويتناول هذا الفصل استعراضا لبعض الأمراض الوراثية التى تصيب الإنسان موزعة فى مجموعات.

وتجدر الإشارة إلى أن التوزيع الوارد فى هذا الفصل من الكتاب لهذه الأمراض إلى مجموعات لا يعنى دائما وجود حدود فاصلة بين هذه المجموعات، فالمجموعات هنا مجرد اجتهاد لتسهيل المتابعة على القارئ، فكثيرا ما ستجد مرضا وراثيا واحدا يمكن وضعه فى أكثر من مجموعة واحدة.

أولا : أمراض وراثية تنشأ عن تغير فى أعداد الكروموسومات:

ترجع هذه الحالات فى الإنسان عادة إلى نقص أو زيادة كروموسوم واحد فى خلايا الفرد فيصبح عدد الكروموسومات فى خلايا جسمه (٤٥) أو(٤٧). ويعرف الخلل فى عدد الكروموسومات باسم *Aneuploidy*. وكما سبق القول فإن سبب ذلك حدوث اضطراب عند حدوث الانقسامات الخلوية التى تؤدى إلى تكوين الخلايا التناسلية. ويعرف هذا الطراز من الانقسامات باسم (الانقسام الاختزالى *Meiosis*)، فبدلاً من أن يذهب كل كروموسوم من كل كروموسومين متشابهين إلى خلية من الخليتين الناتجتين عن الانقسام، فإنهما يذهبان معا إلى إحدى الخليتين، وينتج عن ذلك خلية يزيد فيها عدد الكروموسومات وخلية أخرى ينقص فيها عدد الكروموسومات. ويعنى ذلك أن الكروموسومين المتشابهين لا ينفصلان عن بعضهما، ويعرف ذلك باسم (عدم فك الارتباط *Non-disjunction*). فإن حدث وشاركت خلية تناسلية تحمل هذا الاضطراب فى عملية الإخصاب نتج لدينا زيجوت به خلل كروموسومى، وبالتالى تحمل خلايا الفرد الناتج هذا الخلل. وفيما يلى أمثلة للأمراض الناشئة عن هذه الآلية:

(أ) تغير فى عدد كروموسومات الشق (الجنس):

فى أغلب الحالات يشمل هذا التغير أعداد الكروموسوم *X*، وعلى ذلك فإن النمط الطبيعى لتواجد جسم بار يتغير (راجع الفصل الأول). ويساعد الكشف عن جسم بار فى تحديد حالات الشذوذ الكروموسومى المتعلقة بكروموسومات الجنس. ولهذا الغرض، تؤخذ خلايا من بطانة الفم للكشف عن جسم بار، أو تفحص خلايا الدم البيضاء من طراز الخلايا مشكلة النواة *Polymorphonuclear* حيث يوجد جسم بار على شكل مضرب *Drumstick* متصل بالنواة.

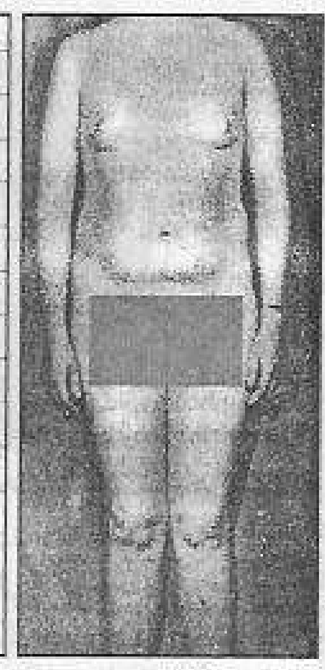
١- عرض كلينفلتر *Klinefelter's Syndrome*

وهى حالة تصيب الذكور وفيها يبلغ عدد الكروموسومات فى كل خلية جسمية ٤٧، وذلك بسبب كون كروموسومات الجنس ثلاثة *XXY*. وبذا يظهر جسم بار *Barr body* فى خلايا هؤلاء الذكور. ويلاحظ فى هؤلاء الأفراد صغر حجم الخصى فى البالغين، والسائل المنوى لديهم يكاد يكون خاليا من الحيوانات المنوية، والأنيبيبات المنوية فى الخصية تبدو تالفة.

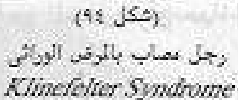
ويلاحظ فى هؤلاء الذكور كبر حجم الثديين وقلة نمو الشعر فى منطقة الصدر والذقن، بينما يتركز نمو الشعر فى منطقة العانة وذلك على شكل مثلث (الشكل الأنثوى). وفضلا على ذلك يصاب الفرد بهشاشة العظام *Osteoporosis*، ومعدل ذكاء *IQ* منخفض قليلا، كما يميل الفرد إلى طول القامة (شكل ٩٤).

وهناك حالة أخرى تكون فيها الكروموسومات الجنسية للذكر *XYY* يقال إن أصحابها يتصفون بالعنف. ومن المثير للدهشة أن الانقسام الاختزالى فى خصى هؤلاء الذكور ينتج حيوانات منوية على الطرازين المألوفين (*X*)، (*Y*) ذلك أن الكروموسوم *Y* الزائد لا يمثل فى الخلايا التناسلية (الجاميطات)، وبالتالى لا ينتج لدى هؤلاء حيوانات منوية (*YY*) أو (*XY*).

٢ - عرض ترنر *Turner's Syndrome*:



(شكل ٩٤)
رجل مصاب بالمرض الوراثي
Klinefelter Syndrome



(شكل ٩٥)
امرأة مصابة بالمرض الوراثي
Turner Syndrome

وهي حالة تصيب الإناث حيث يبلغ عدد الكروموسومات في الخلية الجسمية ٤٥ فقط وذلك بسبب نقص كروموسوم (*X*) لديهن، ويرمز لهن عادة (*XO*)، أي يكون لديهن كروموسوم (*X*) واحد. وبالتالي لا يوجد في خلاياهن جسم بار. وفي هؤلاء الإناث يكون الجهاز التناسلي غير ناضج، كما يلاحظ صغر حجم الرحم وقناتي مولر، كما أن هؤلاء الإناث لايحضن، ونجد في موقع كل مبيض كتلة من التسيج الضام. وقد يصاحب الحالة صمم وعيوب في الشريان الأورطي. ومن الشكل الخارجي غالبا ما نلاحظ وجود امتدادات جناحية الشكل عند الزاوية بين الرقبة والكتفين، كما تميل المصابات إلى قصر القامة، كما يلاحظ اتساع الزاوية بين الذراعين والجسم عند مد الذراعين بمحاذاة الجسم. كما يبدو مشط الإصبع الرابع باليد *metacarpal IV* قصيرا، وتظهر أظافر أصابع اليد صغيرة الحجم، وتظهر على الجلد بقع صغيرة بنية اللون. كما يلاحظ صغر حجم الثديين وتباعد حلمتيهما عن بعضهما بشكل ملحوظ (شكل ٩٥).

وهناك حالة أخرى تصيب الإناث تكون فيها كروموسومات الجنس (*XXX*) ولا تبدو عليهن أعراض غير طبيعية، وينتج عنهن بويضات تحمل كل واحدة منها كروموسوما (*X*) واحدا. وبالتالي فهن لا يورثن الحالة للجيل اللاحق.

(ب) تغير في عدد الكروموسومات الجسمية:

في أغلب هذه الحالات يزيد عدد الكروموسومات بمقدار كروموسوم واحد، وبذا يوجد في الخلية ٣ كروموسومات متشابهة، وهو ما يعرف باسم *Trisomy*. وفيما يلي أمثلة لهذه الحالات غير السوية:

١- عرض داون أو المنجولية *Down Syndrome (Mongolism)*



(شكل ٩٦)
طفل مصاب بالمرض الوراثي
Down Syndrome

وصف هذه الحالة بالتفصيل لأول مرة طبيب إنجليزي هو *John Langdon Down* وذلك في عام ١٨٦٦. ومن أعراض هذه الحالة التخلف العقلي وعدم النضج الجنسي، وانخفاض الجفن العلوي للعين بشكل يشبه الحالة في السلالة المنغولية (شكل ٩٦) بالإضافة إلى وجود بعض التشوهات في الأذن واللسان والقلب وتضخم القولون والأصبع الكبير في القدم، واتساع المسافة بينه وبين الأصابع الأخرى، وتشوه عظم الحوض ونقص عدد الضلوع. وكان العالم *Cummins* أول من أشار في عام ١٩٣٩ إلى اختلاف الخطوط الدقيقة براحة اليد وأسفل القدم لدى المرضى بعرض (داون).

ويرجع هذا المرض الوراثي إلى عدم فك الارتباط *Non-disjunction* للكروموسوم رقم ٢١ حيث يوجد في الخلايا الجسمية للمصاب بعرض داون عدد ٣ كروموسومات من الكروموسوم رقم (٢١). والمرأة المصابة بهذه الحالة تنتج طرازين من البويضات أحدهما

بويضات تحتوى على كروموسومين ٢١ وإذا أخصبت تنتج فرد مصاب بالعرض نفسه، وطراز آخر لبويضات بها كروموسوم واحد رقم ٢١ (بويضات سوية) وإذا أخصبت نتج زيجوت يعطى فردا سليما.

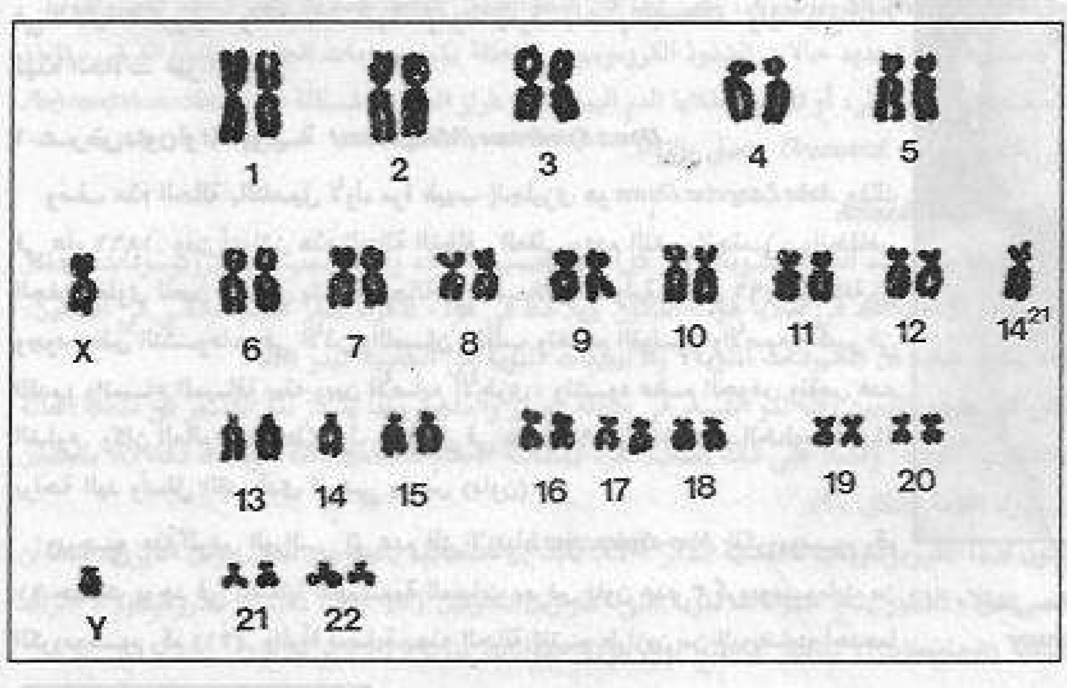
ويشاهد فى بعض الحالات ارتباط الكروموسوم رقم ٢١ الزائد مع أحد الكروموسومين رقم ١٤ فيما يعرف باسم (انتقال *Translocation*)، وبهذا يبدو ظاهريا أن عدد الكروموسومات لم يتغير (٢٣ زوجا) (شكل ٩٧).

وقد لوحظ أن نسبة إنتاج أطفال بهذه الحالة المرضية تكثر كلما تقدم عمر الأم. فقد قدر أن نسبة وجودها بين الأطفال لأمهات قبل سن الثلاثين هى ١ : ٢٠٠٠، بينما تكون هذه النسبة ١ : ٢٥٠ بعد سن الخامسة والثلاثين، وتقفز إلى ١ : ٥٠ بعد سن الخامسة والأربعين.

ويفسر بعض العلماء ذلك بأن الأم المتقدمة فى العمر تكون أكثر عرضة للعوامل البيئية الضارة بحكم طول مدة تعرضها لهذه العوامل، كما يفسرها البعض الآخر بأن فسيولوجية جسم الأم تكون بالضرورة أقل كفاءة مع تقدم عمرها بصورة تؤدى إلى اضطراب فى الآليات التى تحكم عمل خلايا الجسم بما فيها البويضات التى تفرزها مما يسبب فشل فك الارتباط الكروموسومى للكروموسوم رقم ٢١.

ومن المعروف أن البويضة فى قناة البيض تكون فى المرحلة الاستوائية للانقسام الاختزالى الثانى وأنها لاتكمل خطوات الطور الانفصالى والطور الانتهائى إلا بعد دخول الحيوان المنوى فيها. كما أنه من المعروف أن البويضة تكون صالحة لأن تخصب لمدة ٢٤ ساعة على الأكثر منذ تحررها من المبيض، وأن حياة الحيوانات المنوية داخل قنوات الأنثى تستمر لمدة يومين أو ثلاثة على الأكثر.

وفى تفسير لشيوع حالة المنجولية فى السيدات المتقدمات فى السن قال العالم *James German* وآخرون (١٩٦٨) بأنه كلما كان إخصاب البويضة مبكرا عقب تحررها من المبيض، استكملت خطوات الانقسام الاختزالى بصورة طبيعية وتحقق ضمان توزيع سليم للكروموسومات، أما إذا تأخر الاخصاب إلى الساعات الأخيرة من الـ ٢٤ ساعة، فإن ذلك يعطى فرصة لحدوث طور انفصالى شاذ يشمل عدم انفصال للكروموسومين رقم ٢١ مما يسبب حالة المنجولية. ولضمان حدوث إخصاب فور دخول البويضة إلى قناة البيض فإنه يجب توفر الحيوانات المنوية فى هذه اللحظة. وقد قام العالم جيمس جيرمان بالربط بين ذلك وعمر الزوجة لتفسير شيوع المنجولية فى الزوجات متقدمات السن وعدم شيوعه فى الزوجات صغيرات السن. وبمعنى آخر فإن تباعد اللقاءات الزوجية



(شكل ٩٧) تحضير كروموسومى *Karyotype* لرجل مصاب بالمرض الوراثى *mongolism*. لاحظ أن الكروموسوم الزائد (٢١) مرتبط بالكروموسوم رقم (١٤) وبهذا يبدو عدد الكروموسومات لم يتغير ظاهريا

الـذى يحدث عادة مع تقدم عمر الزوجة يعطـى فرصًا أكبر لإخصاب البويضة فى سـاعاتها الأخيرة مما يزيد فرص حدوث عرض (داون)، وذلك على عكس الزوجات صغيرات السن.



(شـكل ٩٨)
طفل مصاب بعرض إدوارد

٢ - عرض إدوارد *Edward Syndrome*:

لـدى المصابين بهذا العرض كروموسـوم زائد رقـم (١٨) بمعنى وجود ٣ كرومـوسـومات من هذا الكرومـوسـوم ليصبح عدد الكروموسومات بالخلية الجسمية ٤٧ بدلا من ٤٦. ومعظم المصابين بهذا العرض من الذكور. ومن الأعراض الخارجيـة لأصحاب هذه الحالة تراكب أصابع اليد فوق بعضها عند قبضها، واسـتطالة الرأس (شـكل ٩٨) وبعض الخصائص غير العادية فـى الفم والأنف وصيوان الأذن وبصمة الإصبـع، بالإضافة إلى متاعب فى القلـب والكلى. وغالبا يموت الطفل المصاب بهذه الحالة بعد شـهور قليلة من ولادته.



(شـكل ٩٩)
طفلان مصابان بالمرض الوراثى *Patau Syndrome*

٣ - عرض باتو *Pata Syndrome*:

لدى المصابين بهذه الحالة كروموسوم زائد رقم (١٣) بمعنى وجود ٣ كروموسومات من هذا الكروموسوم ليصبح عدد الكروموسومات بالخلية الجسمية ٤٧ بدلا من ٤٦. ويصاحب هذه الحالة تشوه فى المخ ووجود الشفة الأرنبية *harelip* وزيادة عدد الأصابع فى اليد وصغر الأعين (شكل ٩٩) بالإضافة إلى سقف الحلق المشقوق. وغالبا ما يموت الطفل المصاب بعد شهور قليلة من ولادته.

ثانيا: أمراض وراثية تنشأ عن فقد جزء من كروموسوم *Deletion* :

عرض مواء القطط *Cri du Chat Syndrome* :

فى هذه الحالة يصدر الطفل صوتًا أشبه بمواء القطط، وتنتج هذه الحالة من بتر *deletion* للأجزاء الطرفية من الكروموسوم رقم (٥) وهى الخاصة بالمنطقتين *5p15.2 &* *5p15.3* (شكل ملون ١٠٠)، وتبدو رأس الطفل صغيرة الحجم (شكل ١٠١). ويعانى الطفل من تخلف عقلى.



(شكل ١٠١) طفل مصاب بالمرض الوراثى Cri du Chat

ثالثا: أمراض وراثية تنشأ عن انتقال جزء من كروموسوم وارتباطه بكروموسوم آخر *Translocation* :

١- مرض لمفوما بركت *Burkitt s Lymphoma*:

وصف هذا المرض لأول مرة العالم دنيس بركت *Dennis Burkitt* فى الخمسينيات. وهو سرطان يصيب الخلايا اللمفية ويؤدى إلى تورم جانب كل من الوجه والرقبة (شكل ملون ١٠٢). ويرجع سببه إلى انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٨) الحامل للجين المسرطن الأولى *proto-oncogene c-myc* ليرتبط بالكروموسوم رقم ١٤ فى موقع ملاصق للجين المسئول عن الأجزاء الثابتة من السلاسل الثقيلة للأجسام المضادة المناعية المعروفة باسم *CH segments* وذلك بعد كسر قطعة من هذا الموقع وارتباطها بالكروموسوم رقم (٨)، أى إنتقال متبادل *Reciprocal translocation* (شكل ملون ١٠٣، شكل ملون ١٠٤).

وتفصيل الأمر أن الجين *c-myc* ينظم عمليات الانقسام الخلوى لتحدث بالمعدل السوى وفى التوقيت السليم، ولكنه عندما ينتقل فى الحالة المرضية إلى الموقع الجديد على الكروموسوم رقم (١٤) فإنه يتأثر بالجزء الجينى المعروف باسم (المسرع *enhancer*) مما يعجل من معدل تعبير الجين *c-myc* بصورة تجعل عمليات الانقسام الخلوى تتم بمعدل عال جدا، وهذا هو ما يحدث للخلايا اللمفية من الطراز (*B*) ويؤدى إلى التحول السرطانى.

وقد ينتقل هذا الجزء من كروموسوم (٨) الحامل للجين المسرطن الأولى *c-myc* ليرتبط بالكروموسومين رقم (٢) أو رقم (٢٢) أيضا فى مواقع لجين مسئول عن تكوين أجزاء أخرى من الأجسام المضادة. ويسبب انتقال الجين المسرطن الأولى *c-myc* إلى هذه المواقع تحوله إلى جين مسرطن *oncogene* يسبب الورم السرطانى أيضا.

٢- سرطان الدم النخاعى *Myelogenous Leukemia*

(حالة كروموسوم فيلا ديلفيا *Philadelphia Chromosome*):

تنتج هذه الحالة عند انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٩) يحمل الجين السرطانى الأولى *abl* وارتباطه بالكروموسوم رقم (٢٢) عند موقع الجين *bcr* مع انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٢٢) وارتباطه بالكروموسوم رقم (٩) انتقال متبادل *Reciprocal translocation*، ويطلق على الكروموسوم رقم (٢٢) فى شكله الجديد اسم (كروموسوم فيلاديلفيا) يتميز بارتباطه بالجينين *bcr/abl* ويسبب ذلك التحول السرطانى. (شكل ملون ١٠٥).

رابعا: التغير فى القواعد النيتروجينية للجين (راجع شكل ٤٦ فصل٢):

يوضح هذا الشكل الطرز المختلفة للتغيرات المحتملة فى القواعد النيتروجينية للجين (حمض *DNA*)، حيث يوضح أعلى الشكل تتابع القواعد النيتروجينية فى حمض *DNA* فى الحالة السوية، ثم أسفلها تجد نسخ هذه القواعد إلى حمض *RNA* الرسول، ويوضح السطر الثالث ترجمة الشفرات الثلاث (٩ قواعد) إلى ثلاثة أحماض أمينية.

ويوضح الشكل ثلاثة طرز من التغيرات.

(أ) طفرة تغير الهيكل العام *Frameshift Mutation*:

وهى تنشأ عن إضافة قاعدة (ولتكن *G* فى هذا المثال) مما يترتب عليه تغير فى نتيجتى النسخ والترجمة.

(ب) طفرة الاستبدال *Substitution Mutation*:

وهى تنشأ عن استبدال قاعدة بأخرى (وهى وضع *A* بدلا من *C* فى هذا المثال) وينتج عن ذلك نسخ وترجمة مغايرة للحالة السوية تشمل أحد الأحماض الأمينية (ينتج لدينا *serine* بدلا من *alanine* فى هذا المثال).

(جـ) طفرة المحافظة على الأصل *Same Sense Mutation*:

فى هذا المثال وضعت القاعدة (*G*) بدلا من القاعدة (*A*) فى حمض *DNA*، ولكن لأن الشفرة *GCC* تدل على الحمض الأمينى نفسه (*alanine*) مثل الشفرة *GUC* فإن الترجمة لم تتغير.

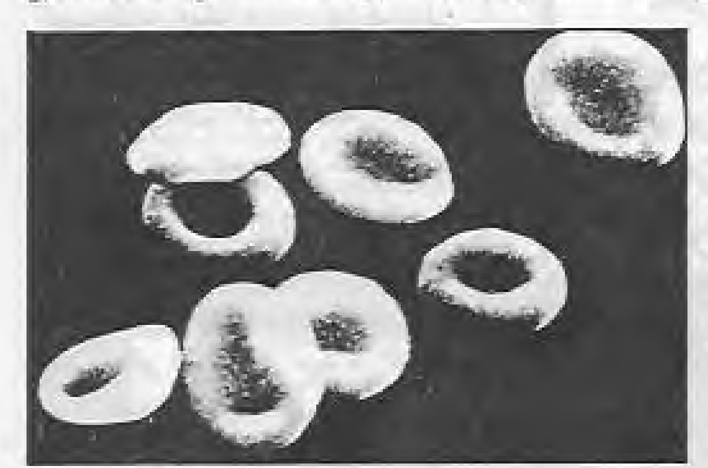
ومن أشهر الأمثلة لطفرة الاستبدال نذكر:

١- مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anaemia*:

يشيع هذا المرض لدى السود فى الولايات المتحدة الأمريكية حيث يكون البروتين الداخل فى تكوين هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء غير سوى التركيب. وتتخذ خلايا الدم الحمراء شكلا منجليا بدلا من شكلها الطبيعى (قرصى الشكل مقعرة الوجهين) (شكل ١٠٦).

والمرض يودى بحياة المصاب وهو فى حوالى سن العاشرة إذا كان الجين موجودا بصورة مزدوجة *homozygous*، ولكن الخلطاء *heterozygous* فى هذا الجين، أى لديهم ما يعرف باسم *Sickle cell trait*، يعانون متاعب صحية معينة، حيث نجد أن حوالى ٣٥٪ من خلايا الدم الحمراء لديهم تحمل هيموجلوبينا غير سوى التركيب. ويقع الجين على الكروموسوم رقم (١١). ويوضح (شكل ١٠٧ ملون) أن جزىء الهيموجلوبين يتركب من أربع سلاسل من عديد الببتيد (سلسلتان «ألفا» كل منهما تحتوى على ١٤١ حمضا أمينيا، وسلسلتان «بيتا» كل منهما تحتوى على ١٤٦ حمضا أمينيا) ويتصل بكل منهما مجموعة هيم *heme* تحتوى على الحديد.

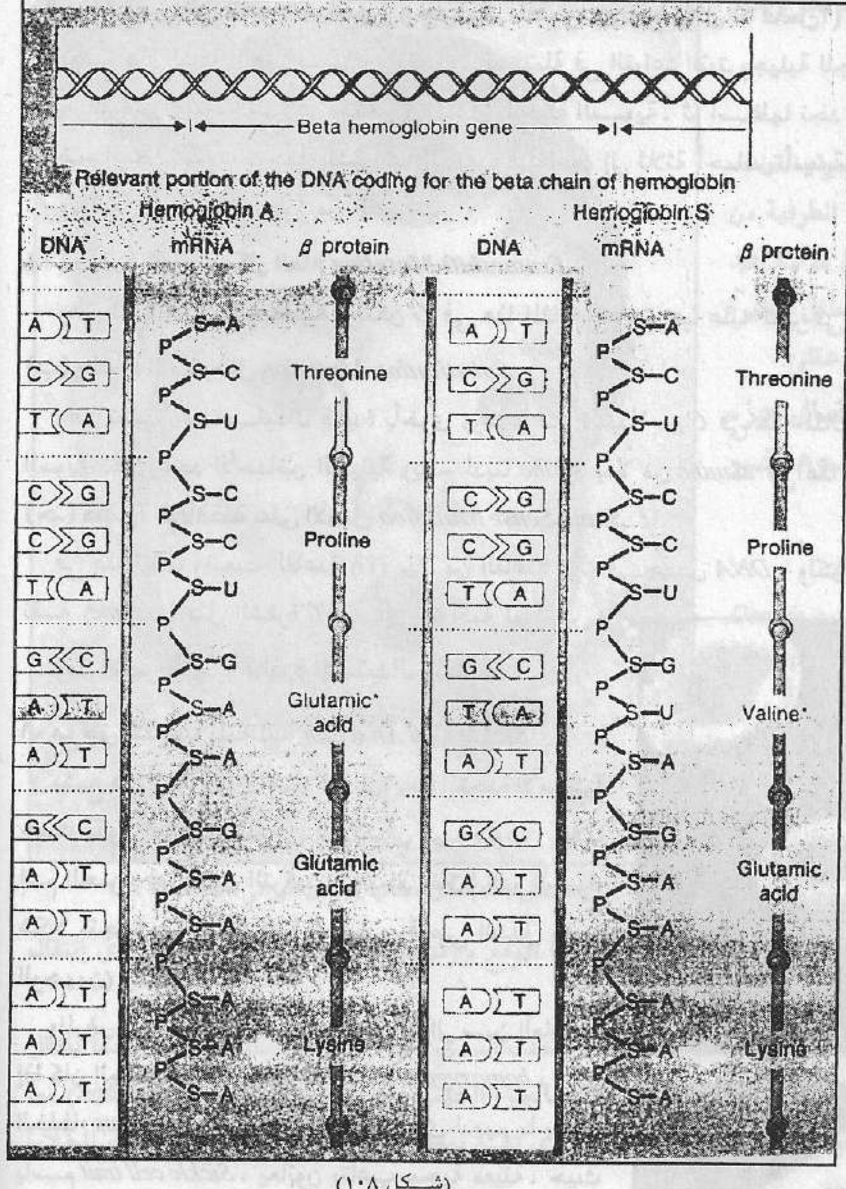
والجدير بالذكر أن كل خلية دم حمراء تحتوى على حوالى ٢٨٠ مليون جزىء هيموجلوبين، وكل جزىء هيموجلوبين يحتوى على ٥٧٤ حمضا أمينيا.





(شكل ١٠٦)
(a) خلايا الدم الحمراء السوية فى الإنسان
(b) خلايا الدم الحمراء منجلية الشكل فى حالة الإصابة بالمرض الوراثى sickle cell anaemia

وتنشأ الحالة المرضية عن طفرة نقطية *Point mutation* تصيب الجين المسئول عن سلسلة عديد الببتيد بيتا فى جزىء الهيموجلوبين، فتسلسل القواعد النيتروجينية فى الجين المسئول عن هذه السلسلة عند الشفرة رقم (٦) *CTT* يطفر إلى *CAT*، وبذا تصبح الشفرة السادسة (غير السوية) على حمض *m-RNA* هى *GUA* بدلا من *GAA*، وبذا تترجم فى الشخص المصاب إلى حمض الفالين بدلا من حمض الجلوتاميك، وبذا يختل تركيب سلسلة عديد الببتيد «بيتا» الداخلة فى تركيب الهيموجلوبين (شكل ١٠٨)، ويترتب على ذلك أن تتخذ خلايا الدم الحمراء أشكالا غريبة يغلب عليها الشكل المنجلى *Sickle* كما سبق القول، وهى تكون هشة حيث تتكسر بسهولة فينتج عن ذلك أنيميا، كما أن قدرتها على الارتباط بالأوكسيجين الوارد إلى الرئتين تكون محدودة مما يزيد العبء على القلب لدفع مزيد من الدم إلى أعضاء الجسم فيترتب على ذلك مرض القلب، كما يشعر المصاب بالإجهاد السريع عند بذل أى مجهود. كما يزداد العبء على الطحال من حيث قيامه بالتخلص من أعداد كبيرة من خلايا الدم الحمراء المتكسرة مما يؤدى إلى تلفه، وعجزه بالتالى عن تخليص الجسم من الميكروبات التى تغزوه فيصبح المريض فريسة للميكروبات.



(شكل ١٠٨)

الطفرة النقطية والأنيميا المنجلية: النصف الأيسر من الرسم يوضح الحالة السوية للجين والنسخ والترجمة لإنتاج السلسلة بيتا للأحماض الأمينية الداخلة فى تركيب الهيموجلوبين.

النصف الأيمن: من الرسم يوضح حدوث طفرة نقطية فى الجين أدت إلى وضع الحمض الأمينى فالين بدلا من حمض الجلوتاميك.

كما أن كثيرا ما تعوق خلايا الدم الحمراء المتكسرة وزيادة لزوجة الدم سريان الدم بشكل طبيعى فى أعضاء الجسم مما يؤدى إلى الإضرار بالمخ والعضلات والرئتين فتحدث مضاعفات منها الشلل والروماتزم والالتهاب الرئوى.

ويعطى هذا مثالا عن كيف أن الخلل فى جين واحد ينعكس بالسلب على مظهر وحياة الشخص فى عدة اتجاهات، ويوصف الجين فى هذه الحالة بانه متعدد التأثير *Pleiotropic*. وبالطبع فإنه فى مثل هذه الحالة ينصح بعدم زواج اثنين حاملين *Carrier* لهذا الجين حيث إن أثره المدمر يكون ظاهرا فى الأبوين، ولكن ٢٥٪ من نسلهما سيحمل الصفة بصورة نقية *Pure* وتظهر عليه الصفة المرضية، ٥٠٪ من نسلهما سيحمل جين المرض بصورة خليطة تسمح بنقل الجين إلى الأجيال اللاحقة. ويلاحظ أن الشخص الحامل لهذا الجين المتنحى تظهر عليه أعراض المرض إذا تعرض لظروف نقص غاز الأوكسجين.

ومما يذكر أن العالم «لينس بولنج» (١٩٠١ - ١٩٩٤) *Linus Pauling* - الذى حاز الدكتور أحمد زويل كرسيه فى معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا (*CalTec*) - هو أول من أشار إلى أن سبب مرض الأنيميا المنجلية يرجع إلى خلل فى الهيموجلوبين، وكان ذلك فى عام ١٩٤٩.

وفى عام ١٩٥٦ اكتشف العالم «إنجرام» *Vernon Ingram*، - من جامعة كمبردج - الخلل فى تتابع الأحماض الأمينية فى هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء للمريض. وكان الطبيب الأمريكى *J. B. Herrick* أول من وصف الحالة المرضية لخلايا الدم الحمراء المنجلية وذلك فى عام ١٩١٠.

٢ - الجين المسرطن «راس» *ras oncogene*:

يعزى حوالى ١٥٪ من جميع طرز السرطانات التى تصيب الإنسان إلى طفرات تصيب الجين *ras*، ويشمل ذلك حوالى ٢٥٪ من سرطانات الرئة، ٥٠٪ من سرطانات القولون وأكثر من ٩٠٪ من سرطانات البنكرياس. حيث تحول هذه الطفرات هذا الجين إلى جين مسرطن *Oncogene* (شكل ملون ١٠٩)، وينتج الجين المسرطن بروتينا يعرف باسم *ras protein* الذى يرتبط فى مرحلة لاحقة عند طرفه *C-terminus* بمركب دهنى يعرف باسم *farnesyl isoprenoid* وذلك بمساعدة إنزيم يعرف باسم *farnesyl transferase*، وتعرف هذه الخطوة باسم *prenylation* (شكل ملون ١١٠)، ويرتبط المركب الجديد بالغشاء الخلوى ويقوم بتحفيز الانقسام الخلوى *Cell proliferation*.

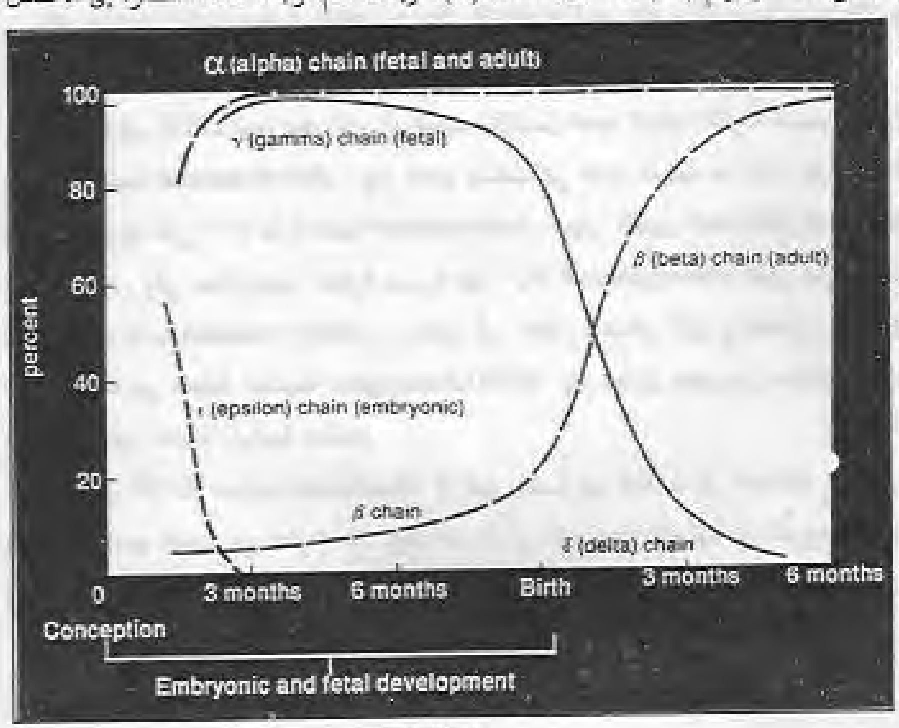
وقد اعتمد علاج هذه الحالات المرضية حديثا على عقاقير تثبط إنزيم *farnesyl transferase*. وميزة العقاقير المعتمدة على هذه الآلية أنها تؤثر فقط على الخلايا المنتجة للبروتين *Ras protein* أى الخلايا السرطانية دون الإضرار بالخلايا السليمة.

ويوضح (شكل ملون ١٠٩) - الذى سبقت الإشارة إليه - أن أكثر الطفرات النقطية *Point mutations* شيوعا التى تحدث فى جين *ras* هى التى فيها توضع القاعدة (*T*) فى الشفرة رقم (١٢) بدلا من القاعدة (*G*)، وبذلك تتم ترجمة هذه الشفرة إلى الحمض الأمينى «فالين» بدلا من الحمض الأمينى «جليسين»، وبذا ينشأ البروتين المخالف. كذلك تحدث طفرات أخرى فى المواقع أرقام ١٢، ١٣، ٦١ فى الجين تسبب السرطان فى الإنسان.

ومما يذكر أن أول اكتشاف لعلاقة الجينات بإحداث السرطان كان عن الجين *src* الموجود فى فيروس *Rous sarcoma virus (RSV)* الذى يسبب السرطان.

٣ - ثالاسيميا *Thalassemia*:

سبق أن أوضحنا تركيب الهيموجلوبين البشرى فى الشخص السليم اليافع (راجع شكل ١٠٧). وتتعدد طرز سلاسل عديد الببتيد فى الهيموجلوبين. ويوضح شكل (١١١) أهم هذه السلاسل، وهى كما يلى:



(شكل ١١١)

توقيتات إنتاج سلاسل عديد الببتيد المختلفة للهيموجلوبين خلال مراحل النمو الجنينى للإنسان وفترة ما بعد الولادة. المحور الرأسى يوضح نسبة ما تحتويه جزيئات الهيموجلوبين من السلاسل المختلفة

– السلاسل ألفا α *(alpha) chains*: وهى توجد بنسبة عالية فى مرحلة مبكرة من عمر الجنين، وتستمر هكذا بعد الولادة وعلى مدى طول العمر.

– السلاسل بيتا β *(Beta) chains*: وهى تظهر بمعدل منخفض فى مرحلة مبكرة من عمر الجنين، ثم تزداد بقدر ضئيل حتى تتم الولادة، ثم تزداد بشكل واضح بعد ذلك حتى تصل إلى حدها الأقصى عندما يبلغ عمر المولود (٦) شهور وتستمر هكذا طول العمر.

– السلاسل جاما γ *(gamma) chains*: وهى تظهر بمعدل عال عندما يبلغ عمر الجنين (٣) شهور ثم تقل بشكل واضح قرب ولادة الجنين وتستمر فى انخفاضها حتى تصل إلى حدها الأدنى عندما يبلغ عمر المولود (٦) شهور.

– السلاسل دلتا δ *(delta) chains*: وهى تظهر قبل الولادة بحوالى شهر وذلك بقدر محدود وتظل هكذا بعد الولادة.

– السلاسل إبسلون ε *(epsilon) chains*: وهى تظهر فى وقت مبكر من عمر الجنين، ويقل مستواها بسرعة إلى أن تختفى والجنين فى عمر ثلاثة شهور.

مما سبق يتضح أن هيموجلوبين الجنين المبكر *embryo* يتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز إبسلون، وأن هيموجلوبين الجنين المتأخر *fetus* يتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز جاما.

ويلاحظ أن هيموجلوبين الجنين له قابلية كبيرة جدا للاتحاد بالأوكسيجين، وتعتبر هذه الصفة ضرورية لكى يتمكن هيموجلوبين الجنين النامى من جذب الأوكسيجين عبر المشيمة من خلايا الدم الحمراء للأم.

وفى الشخص اليافع نجد أن ٩٠٪ من الهيموجلوبين يحتوى على سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز بيتا، ونسبة قليلة من الهيموجلوبين تتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز دلتا.

وتقع جينات تخليق سلاسل الجلوبين بيتا وألفا الداخلة فى تكوين الهيموجلوبين على الأذرع القصيرة للكروموسومين ١١، ١٦ على التوالى، ويتكون كل جين من ٣ إكسونات، ٢ إنترونات.

وينتج مرض الثالاسيميا عند نقص أو غياب سلاسل عديد الببتيد المكونة للهيموجلوبين. ومن طرز هذا المرض ما يعرف باسم بيتا ثالاسيميا *Beta thalassemia*، وهو يتعلق بسلسلتى عديد الببتيد من طراز بيتا الداخلتين فى تكوين الهيموجلوبين، ويرجع ذلك إلى مايزيد على ٢٠٠ طفرة نقطية *Point mutation* تصيب الجين المنظم *regulatory gene* لعملية تخليق هذا الطراز من سلاسل عديد الببتيد. وفى حالة وجود الطفرة بصورة نقية *homozygous* $(B^T B^T)$ تظهر على الشخص أعراض شديدة للأنيميا – وهى حالة تعرف باسم *Cooley's anaemia* – وتشوه فى العظام وتضخم الكبد والطحال مما يودى بحياة الفرد وهو فى العشرينات من العمر، بينما فى الحالة الخليطة $(B^T B^+)$ *homozygous* يتم تخليق بعض من سلاسل بيتا وتكون الحالة أقل خطورة بكثير، وعلى ذلك فإن جين الحالة المرضية متنحيا.

أما مرض ألفا ثالا سيميا α *Thalassemia* فهو ينشأ عن حالات بتر *deletion* تشمل الجين أو الجينات المسئولة عن تخليق سلاسل عديد الببتيد من الطراز ألفا. ويلاحظ هنا أن المجموعة النصفية من الكروموسومات تحتوى على جينين للجلوبين ألفا، وعلى ذلك يكون التركيب الجينى فى الحالة المرضية أحد الاحتمالات الآتية:

– $\alpha\alpha/\alpha$ وفيها الحالة المرضية لاتستشعر عادة

– $\alpha-/\alpha-$ ويصاحبها أنيميا خفيفة

– $\alpha\alpha/--$ يصاحبها أنيميا خفيفة

– $--/\alpha-$ أنيميا خفيفة إلى شديدة

– $--/--$ وهى حالة مميتة تعرف باسم *Bart's hydrops fetalis*

ويلاحظ فى الحالتين الأخيرتين حدوث نقص واضح فى إنتاج الجلوبين ألفا ويصاحب هذا عادة زيادة تخليق السلاسل (بيتا) فى الأشخاص اليافعين وزيادة تخليق السلاسل (جاما) فى الأجنة *fetuses*. وفى الحالتين تكون كفاءة خلايا الدم الحمراء فى حمل الأوكسيجين محدودة بشكل واضح كما تتكسر هذه الخلايا بمعدل مرتفع. وفى الحالة الأخيرة (− − / − −) يموت الفرد فى المرحلة الجينية.

وتقتضى حالة المريض بالثالاسيميا زرع نخاع عظم له أو نقل دم *blood transfusion* له باستمرار على فترات، إلاّ أن الحل الثانى يؤدى إلى تراكم عنصر الحديد لديه *iron buildup*، مما يوجب سحب الحديد من بلازما الدم باستخدام مركبات كيميائية خاصة تعرف باسم *chelators* وهى تقنيات مكلفة ماديا.

خامسا: أمراض وراثية ترجع إلى خلل فى جينات لإنزيمات خاصة بتفاعلات حيوية

Inborn Errors of Metabolism

تقوم خلايا الجسم المختلفة بالعديد من الأنشطة الحيوية التى تتم عبر مسارات متنوعة من التفاعلات الكيميائية التى تتطلب وجود إنزيمات معينة. وبالطبع فإن الإنزيم كمادة بروتينية يتطلب تخليقه جين معين.

وكثيرا ما يؤدى الخلل فى جين معين إلى عدم توفر إنزيم معين ضرورى لتفاعل حيوى بالجسم، وبذا يقف هذا التفاعل ويؤدى ذلك إلى مشاكل صحية متعددة.

والجدول الآتى يوضح عددا من الأعراض التى يتسبب فى حدوث كل واحد منها نقص إنزيم معين. وقد يقع جين هذا الانزيم على كروموسوم جسمى *autosome* أو كروموسوم جنسى *Sex chromosome*، وقد يكون هذا الجين سائدا أو متنحيا. كما يوضح الجدول أهم الأعراض التى تبدو على المريض فى كل حالة.

Characteristics of some inborn errors of metabolism (AR and AD = autosomal recessive or dominant. XR and XD = X-linked recessive or dominant)

Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
Amino acid metabolism			
Oculocutaneous albinism	AR	tyrosinase	lack of skin and pigment, eye defects
Alkaptonuria	AR	homogentisic acid oxidase	arthritis
Homocystinuria	AR	Cystathione β-synthetase	mental retardation, dislocation of lens, thrombosis, skeletal abnormalities
Maple syrup urine disease	AR	branched chain alpha-ketoacid decarboxylase	mental retardation
Phenylketonuria	AR	phenylalanine hydroxylase	mental retardation, fair skin, eczema, epilepsy
Amino acid transport			
Cystinuria	AR	renal transport defect of cystine	kidney stones
Urea cycle disorders			
Ornithine transcarbamylase deficiency	XD	ornithine carbamyl transferase	hyperammonaemia, death in early infancy
Carbohydrate metabolism			
Galactosaemia	AR	Galactose-1-phosphate uridyl transferase	cataracts, mental retardation, cirrhosis
Glycogen storage diseases			
McArdle's disease	AR	muscle phosphorylase	muscle cramps
Pompe's disease	AR	lysosomal α-1,4 glucosidase	heart failure, muscle weakness
Steroid metabolism			
Congenital adrenal hyperplasia	AR	21-hydroxylase, 11 β-hydroxylase, 3 β-dehydrogenase	virilisation, salt-loss
Testicular feminization	XR	androgen binding protein	female external genitalia, male internal genitalia, male chromosomes
Lipoprotein metabolism			
Familial hypercholesterolaemia	AD	low-density lipoprotein receptor	early coronary artery disease
Lysosomal storage diseases			
Mucopolysaccharidoses			
Hunter's syndrome	XR	sulphoiduronate sulphatase	mental retardation, skeletal abnormalities, hepatosplenomegaly
Hurler's syndrome	AR	iduronidase	as Hunter's syndrome, plus corneal clouding
Sphingolipidoses			
Tay-Sachs disease	AR	Hexosaminidase-A	mental retardation, blindness, deafness
Gaucher's disease	AR	β-glucosidase	joint and limb pains, splenomegaly
Purine / pyrimidine metabolism			
Lesch-Nyhan disease	XR	hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase	mental retardation, uncontrolled movements, self-mutilation

Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
Porphyrin metabolism			
Hepatic porphyrias			
Acute intermittent Porphyria (AIP)	AD	uroporphyrinogen I synthetase	Abdominal pain, CNS effects
Hereditary coproporphyria	AD	coproporphyrinogen oxidase	as for AIP, photosensitivity
Prophyria variegata	AD	?	Photosensitivity, as for AIP
Eythropoietic porphyrias			
Congenital erythropoietic prophyria	AR	?	haemolytic anaemia, photosensitivity
Organic acid disorders			
Methylmalonic acidaemia	AR	methylmalonyl-CoA mutase	hypotonia, poor feeding, developmental delay
Propionic acidaemia	AR	propionyl-CoA carboxylase	poor feeding, failure to thrive, vomiting, acidosis, hypoglycaemia
Copper metabolism			
Wilson's disease	AR	?	spasticity, rigidity, dysphagia, cirrhosis
Menkes' disease	XR	?	failure to thrive, neurological deterioration
Thyroid hormone biosynthesis			
Congenital hypothyroidism (dyshormonogenesis)	AR	dehalogenase, peroxidase	mental retardation
Peroxisomal disorders			
Zellweger's syndrome	AR	all peroxisomal enzymes	dysmorphic features, hypotonia, large liver, renal cysts
Adrenoleukodystrophy	XR	very long chain fatty acid-CoA synthetase	mental deterioration, fits, behavioural changes, adrenal failure
Miscellaneous			
α1-antitrypsin deficiency	AR	α1-antitrypsin	Pulmonary emphysema, liver cirrhosis
Hereditary angioneurotic oedema	AD	C1 inhibitor	recurrent swelling of skin, throat, gut
Vitamin D-resistant rickets	XD	renal defect of phosphate reabsorption	rickets

وسنتناول فيما يلى نماذج من الأمراض الوراثية الناشئة عن خلل فى جينات الإنزيمات:

١ - فينيل كيتون يوريا *Phenylketonuria (PKU)*

تنشـأ هذه الحالة المرضية بسـبب خلل فى المادة الوراثية يؤدى إلى عدم تكوين إنزيم *phenylalanine hydroxylase* ، والجين الذى يؤدى إلى هذه الحالة متنح ويؤدى إلى ظهور الحـالة المرضية فى حالة ازدواجه *Homozygous*. وهذا الإنزيم ضرورى للعمليات الغذائية التحويلية الخاصة بالحمض الأمينى *phenylalanine* حيث يقوم بتحويل الزائد منه إلى تيروسين. ويؤدى غياب الإنزيم إلى تراكم الحمض الأمينى *phenylalanine* وتحويله إلى مواد أخرى منها مادة *phenylpyruvate (phenylketone)* وبالتالى يعلو مستوى

Phenylalanine hydroxylase

NH$_3^+$ | CH$_2$–C–COO$^-$ | H — Phenylalanine

HO– –CH$_2$–C–COO$^-$ — Tyrosine

–CH$_2$–C(=O)–COO$^-$ — Phenylpyruvate (a phenylketone)

(شكل ١١٢)

المسار العلوى يحدد تحول مادة *Phenylalanine* إلى تيروسين فى وجود الإنزيم *phenylalanine hydroxylase* وهو المسار الطبيعى، فى حالة غياب الإنزيم يتم المسار السفلى والذى فيه تتحول هذه المادة إلى *phenylpyruvate*

كل من *phenylalanine & phenylpyruvate* فى الدم (شكل ١١٢) ويفرزان بكميات كبيرة فى البول. وتؤدى هذه الحالة إلى تخلف عقلى يصيب الطفل. وتعالج هذه الحالة بتوفير وجبات غذائية خاصة تحتوى على كمية محدودة من الحمض الأمينى *phenylalanine* بما يوفر فقط حاجة الجسم الضرورية منه دون زيادة. ويقع الجين المسئول عن المرض على الكروموسوم رقم (١٢).

ومن الجدير بالذكر أن معدل تركيز مادة *phenylpyruvic acid* فى الدم الطبيعى يبلغ ١ – ٢ مليجرام لكل ١٠٠سم^3 من الدم، وفى البول ٣٠مليجرام لكل ١٠٠سم^3. وتزيد هذه الأرقام إلى ١٥–٦٣ مليجرام لكل ١٠٠سم^3 من الدم، ٣٠٠–١٠٠٠ مليجرام لكل ١٠٠سم^3 من البول. ويمكن الكشف عن هذه المادة فى البول بسهولة حيث إننا إذا أضفنا بضع قطرات من ٥٪ كلوريد الحديديك إلى البول فإن اللون الناتج يكون أزرق قاتما مما يدل على وجود مادة *phenylpyruvic* بتركيز عال. ويسبب تراكم هذه المادة فى الجسم كثيرا من الأعراض المرضية أهمها تلف أنسجة المخ وحدوث اضطرابات عقلية للشخص المصاب وشحوب لون الجلد والشعر والوفاة فى الصغر، ونادرا ما يكون لهؤلاء الأفراد أطفال. على أنه من الممكن علاج هذه المسألة إذا رُبى الأطفال فى سن مبكرة على وجبات غذائية تحتوى فقط على الكمية القليلة من الحمض الأمينى *phenylalanine* التى تلزم لنشاط خلايا الجسم دون زيادة.

٢ -المهقة (نقص إنزيم *Tyrosinase*) *Albinism (tyrosinase deficiency)*

المهقة هى الإصابة بما يعرفه العامة باسم (البرص) حيث ينقص الجلد والشعر وقزحية العين صبغ الميلانين الذى يعطى كلا منها اللون المميز، وتعرف هذه الحالة باسم «المهقة الجلد عينية» *Oculocutaneous albinism (OCA)*، ويرجع السبب فى عدم تكوين صبغ الميلانين *melanin pigment* إلى غياب إنزيم *tyrosinase*.

٣ - حالة الكبتون يوريا *Alkaptonuria*:

وترجع هذه الحالة إلى نقص إنزيم *homogentisic acid oxidase (HGO)* اللازم لإحدى مراحل التحولات الغذائية للحمض الأمينى تيروسين، وعلى وجه التحديد تلك الخطوة اللازمة للتعامل مع مركب *Homogentisic acid* (شكل ملون ١١٣) الذى يعلو تركيزه فى الدم ويتم إخراجه فى البول (وهو ما لايحدث فى حالة توفر الإنزيم المشار إليه)، حيث يتحول إلى *Maleylacetoacetic acid*، ويؤدى ذلك فى النهاية إلى زيادة صبغ الميلانين *melanin* فى البول بعد ساعات من إخراجه (شكل ملون ١١٣)، وكذلك تبدو بعض التراكيب فى الجسم داكنة اللون وذلك مثل غضاريف الأذن والمفاصل والجلد والأظافر (شكل ملون ١١٣)، كذلك يبدو شمع الأذن *ear wax* داكنا، كما قد يصاب الفرد بالتهاب فى المفاصل، وكثيرا ما ينتهى الأمر بالحاجة إلى عدد من العمليات الجراحية لاستبدال عدد من المفاصل كتلك الخاصة بالركبة والكتف والورك *hip joint*. وتجدر الإشارة إلى أن الجين المسئول عن هذه الحالة – وهو متنح – يقع فى الموقع *3q*.

ويرجع اكتشاف هذه الحالة للعالم البريطانى (سير أركيبولد جارود *Sir Archibald Garrod*) فى عام١٩٠١. ويعتبر هذا الكشف علامة فارقة فى علم الوراثة البشرية الذى كان اهتمامه حتى ذلك التاريخ مرتبطا بالجوانب التركيبية من الصفات الوراثية مثل

زيادة عدد الأصابع *polydactyly*. ومنذ ذلك الحين نشأ الاهتمام بما يعرف باسم (الوراثة البيوكيميائية *Biochemical genetics*) أو (الأخطاء الموروثة للتحولات الغذائية *Inborn errors of metabolism*).

٤ - النقص الخلقى لهرمون ثيروكسين *Congenital Thyroxine deficiency*

يؤدى النقص الخلقى لهرمون الغدة الدرقية المعروف باسم (ثيروكسين) إلى حالة مرضية تتسم بالتخلف العقلى وقصر القامة تعرف باسم *cretinism* ذلك ما لم يعالج الطفل بجرعات من هذا الهرمون بشكل مستديم.

ويرجع عدم تخليق الهرمون إلى عدم تكوين أحد الإنزيمات اللازمة لتكوينه مثل إنزيمى *peroxidase , dehalogenase* ويرجع الخلل من الناحية الوراثية إلى جينات متنحية تقع على كروموسومات جسمية.

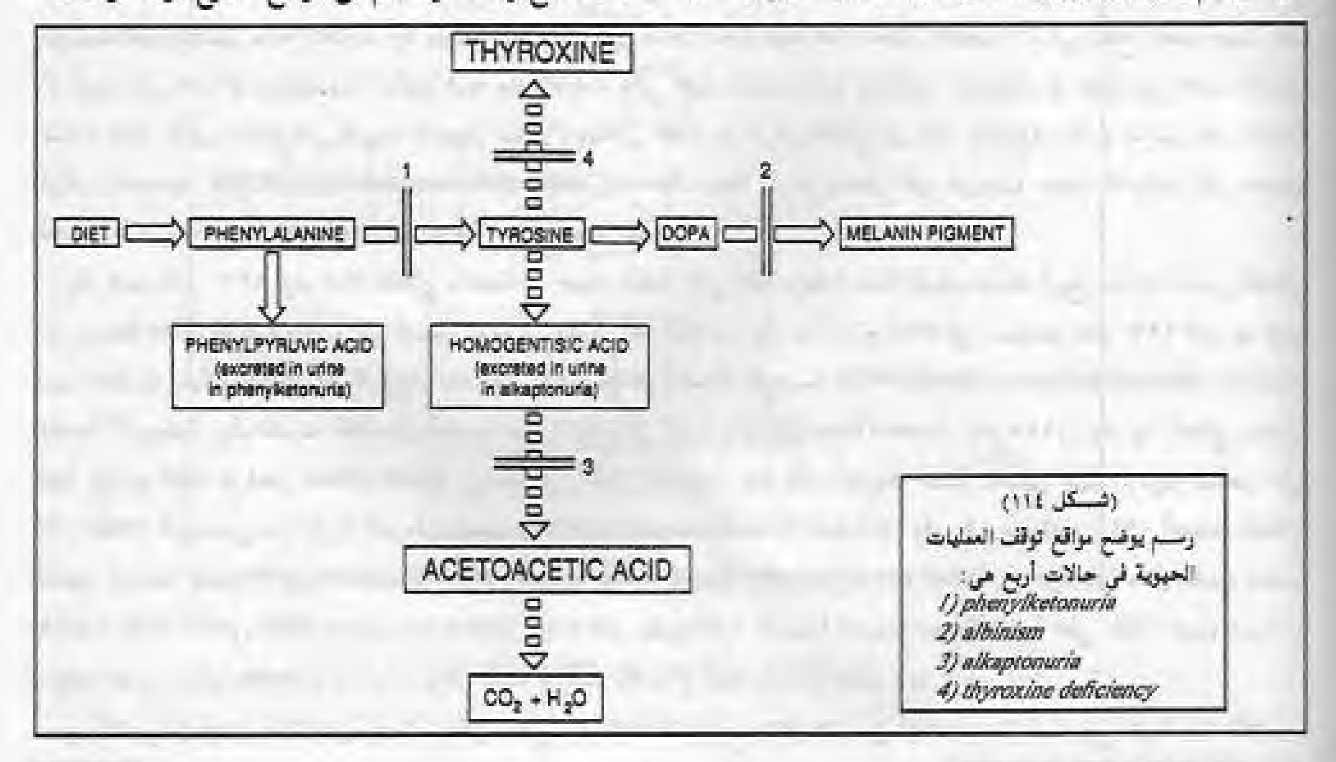
ويوضح شكل (١١٤) عددًا من المسارات البيوكيميائية التى تخص الحالات الأربع الأخيرة والمواقع التى تحبط عندها بعض المسارات بسبب غياب إنزيم معين فى كل موقع.

٥ - نقص إنزيم كاتاليز *Acatalasia*

اكتشف هذه الحالة – التى ترجع إلى نقص إنزيم كاتاليز *Catalase* – طبيب أنف وأذن وحنجرة *Otorhinolarynologist* يابانى يدعى تاكاهارا *Takahara* وذلك فى عام ١٩٤٦ عندما قام بعملية جراحية فى فم طفلة عمرها ١١ سنة، فعند قيامه بتطهير الجرح باستخدام فوق أوكسيج الهيدروجين H_2O_2 لم تتصاعد الفقاقيع التى اعتاد رؤيتها، كما أن لون الدم فى موضع الجرح بدا بلون بنى مسود. فمن المفترض فى الحالة العادية أن تتصاعد فقاقيع صغيرة *froth* من الأوكسيجين نتيجة تأثير إنزيم كاتاليز *Catalase* على H_2O_2 وتكسيره إلى ماء وأوكسجين وفقا للمعادلة الآتية:

$$H_2O_2 \xrightarrow{Catalase} H_2O + O_2$$

وقد فسر (تاكاهارا) حالة هذه الفتاة بغياب إنزيم كاتاليز وقيام المطهر H_2O_2 بأكسدة هيموجلوبين الدم إلى مركب داكن اللون يعرف باسم ميتهيموجلوبين *Methaemoglobin* مما يترتب عليه غياب الفقاقيع ودكنة لون الدم فى موضع الجرح. وقد عرف فيما



(شكل ١١٤)
رسم يوضح مواقع توقف العمليات الحيوية فى حالات أربع هى:
1) *phenylketonuria*
2) *albinism*
3) *alkaptonuria*
4) *thyroxine deficiency*

بعد أن حالة غياب إنزيم *Catalase* ترجع إلى جين متنح، وأن الخلطاء في الجين *heterozygous* ينتجون كمية محدودة من هذا الإنزيم، وأن وجود هذه الحالة ليس قاصرًا على اليابان.

ويعـرف الفـرع من علم الوراثة الذى يتعامل مع التباين – المعتمد على أسـباب وراثية – فى التحولات البيوكيميائية للعقاقير باسم (علم الوراثة الدوائى) *Pharmacogenetics*.

٦ - مرض جالاكتوز إيميا *Galactosaemia*:

الطفل المصاب بهذه الحالة لايسـتطيع الاسـتفادة من سـكر اللاكتوز فى الغذاء بسبب عدم استطاعة جسمه تكوين إنزيم يعرف باسـم *galactose- 1- phosphate uridyl transferase (GALT)*، وهو أحد الإنزيمات اللازمة للتحولات الغذائية لسـكر اللاكتوز. ويعانى الطفل هنا من الإسـهال وتضخم الكبد ومشـاكل فى الكلى وعتمة فى عدسـة العين *Cataract* وقيء ويرقان ويصبح الطفل عرضة بسهولة للعدوى بالميكروبات. وفى هذه الحالة يعتبر التشخيص المبكر للمرض وعدم تناول اللبن ومنتجاته ضروريا لحماية حياة الطفل وتجنب إصابته بالتخلف العقلى. وإذا لم يتم تدارك ذلك قبل مرور شهر من عمر الوليد فسيكون عرضة لهذه الأخطار المحدقة.

ويرجع هذا المرض إلى جين يقع على الذراع القصيرة للكروموسوم رقم (٩).

٧ - نقص إنزيم أدينوزين دى أمينيز *Adenosine Deaminase*:

يقوم إنزيم *adenosine deaminase (ADA)* بتحويل مادة *deoxyadenosine* فى مسـار طبيعى إلى مركب *deoxyinosine*. ولكن غيـاب هذا الإنزيم – بسـبب خلل فى الجين المسـئول عن إنتاجه – يؤدى إلى تراكم مـادة *deoxyadenosine* ثم تحولها إلى مادة *deoxyadenosine monophasphate (dAMP)* ثم إلى مادة *doxyadenosine triphosphate (dATP)* (شكل ١١٥)، وهذا المركب سام للخلايا التى تنقسم وتتكاثر حيث إنها تحبط إنزيم *ribonucleotide reductase* الضرورى لتخليق الأربع وحدات البنائية الأولية للوحـدات التـى يبنى منها جزىء *DNA* والمعروفة باسـم (*doxyribonucleoside triphosphates*) وبذلك تعجز الخلايا عن تخليق حمض *DNA* اللازم للانقسـام وإكثار الخلايا. والجدير بالذكر أن خلايا الجسـم المختلفة تتغلب على ذلك بفضل احتوائها على إنزيمات تقوم بتكسير مادة *dAMP* أولا بأول وبذلك لا تتكون مادة *dATP* فيما عدا الخلايا اللمفية الأم فى نخاع العظم حيث إنها لاتحتوى على هذه الإنزيمات وبذا تتكون فيها مادة *dATP* التى تعيق انقسـاماتها وإكثارها مما يؤدى إلى نقص فى أعداد الخلايا اللمفية ويؤثر تأثيرا مثبطا على قدرات الجهاز المناعى. ويعانى الفرد من المرض الناتج عن ذلك والمعروف باسم (مرض نقص المناعة المركب الشـديد) *Severe Combined Immunodeficiency (SCID)*. وهذا المرض يجعل الفرد فريسـة سهلة للأمراض التى تسببها العدوى بالفيروسات والبكتيريا والفطريات والأوليات الحيوانية.

وقد شهد عام ١٩٩٠ أول حالة للعلاج بالجينات حيث طبقت على فتاة مريضة بهذا المرض عمرها أربع سنوات تدعى أشانتى دى سـيلفا *Ashanti de Silva* والتى أشـير إليها فى مقدمة هذا الكتاب. وقد بدأ علاج الفتاة فى سـبتمبر عام ١٩٩٠ على يد فريق مـن العلمـاء بقيادة *R. M. Blease* وذلك بعد أخذ موافقة معاهد الصحة القوميـة *National Insitutes of Health (NIH)* بالولايات المتحدة الأمريكية. وقد نشرت التفاصيل العلمية لهذا النجاح فى العدد ٢٧٠ من مجلة *Science* لعام ١٩٩٥. وقد بدأ العلاج بسحب كمية من دم الفتاة ثم فصل الخلايا اللمفية وزرعها فى أطباق زجاجية. بعد ذلك أجريت عملية تحميل جين الإنزيم الناقص على ناقل *vector* فيروسـى من الطراز المعروف باسـم *retrovirus* وعرضت الخلايا اللمفية له. وفى ١٤ سـبتمبر ١٩٩٠ أعيدت الخلايا اللمفية المحملة بجين الإنزيم الناقص إلى الأوعية الدموية للطفلة المريضة. وقد تكررت هذه العملية ١١ مرة على مدى عامين تحسن خلالهما الأداء المناعى للطفلة وتحسـنت صحتها بوجه عام. وفى الفترة نفسـها أجريت محاولة ثانية على طفلة أخرى عمرها ٩ سنوات تدعى سنثيا *Cynthia* مصابة بالمرض نفسه وكللت بالنجاح أيضا (راجع شكل ٤).

ومن أشهر من أودى هذا المرض بحياتهم طفل يدعى ديفيد *David* (راجع شكل ٢) سبق أن استعرضنا قصته فى مقدمة هذا الكتاب.

NH_2

Adenosine deaminase

$HOCH_2$

Deoxyadenosine

Deoxyinosine

dAMP

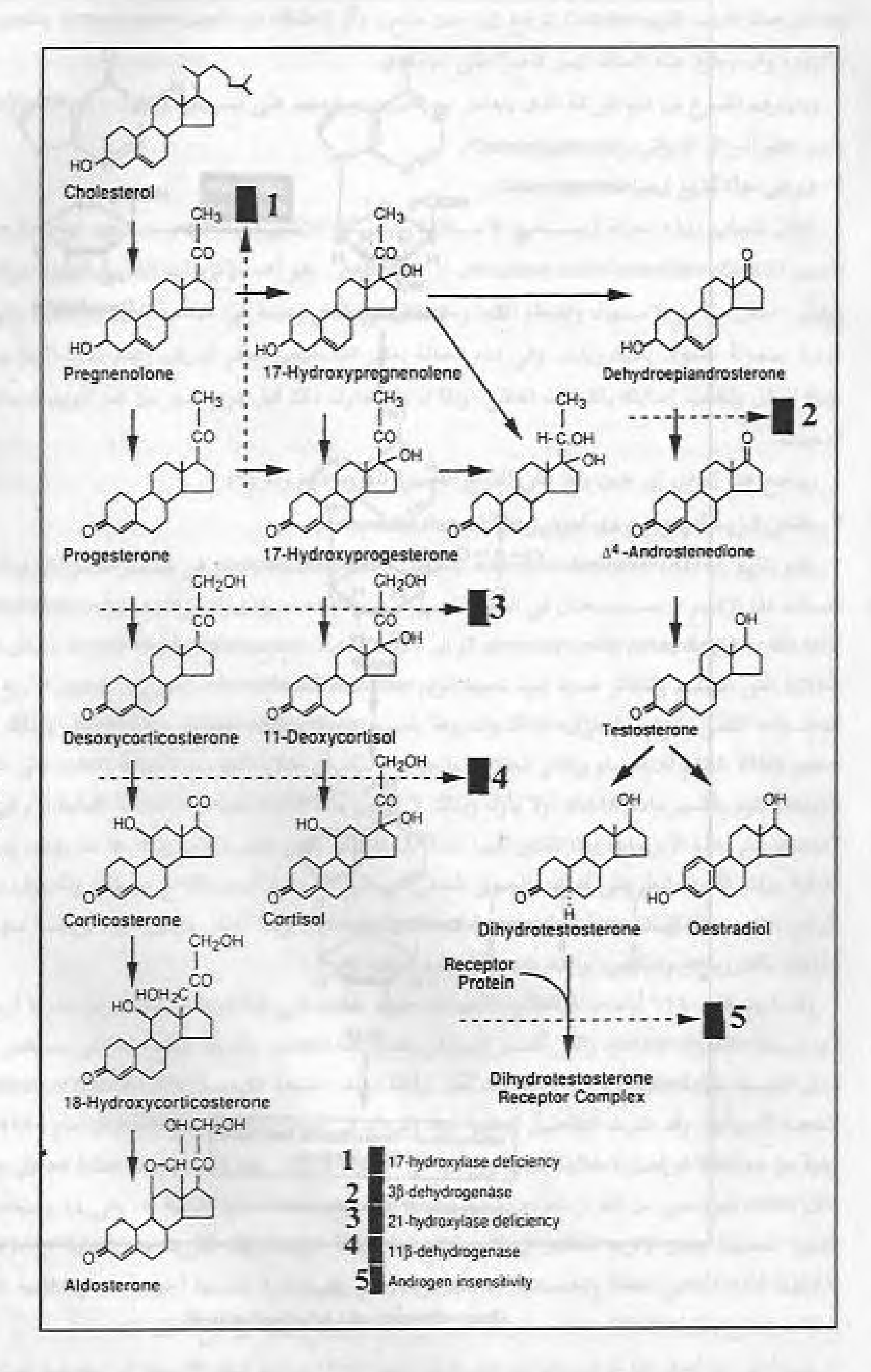
dATP

Inhibition of ribonucleotide reductase and DNA synthesis

Metabolism of deoxyadenosine.

(شــكل ١١٥)

التحولات البيوكيميائية لمركب *Deoxyadenosine*



(شكل ١١٦)
تخليق المواد الستيرويدية ، ومواقع الخلل الخلقي في المراحل المختلفة

سادسا : أمراض وراثية ترجع إلى اضطراب التحولات الغذائية للاسترويدات

Disorders of Steroid Metabolism

يوضح شكل ١١٦ مسارات بيوكيميائية خاصة بتخليق مركبات الاستيرويدات *Steroid biosynthesis*. وتوضح الأسهم المتقطعة عددا من المواقع التي يصيبها الاضطراب لأسباب جينية (وراثية) مما يترتب عليه حدوث مشاكل صحية.

الاضطراب الخلقى للغدة جاركلوية *Congenital Adrenal Hyperplasia*

تنتج هذه الحالة بسبب اضطراب فى مسار التفاعلات البيوكيميائية اللازمة لتكوين الاستيرويدات *steroid biosynthesis* فى الغدة جاركلوية حيث يتوقف هذا المسار عند خطوة معينة نتيجة غياب الإنزيم اللازم لاستكمال مسار التفاعلات (الشكل ١١٦).

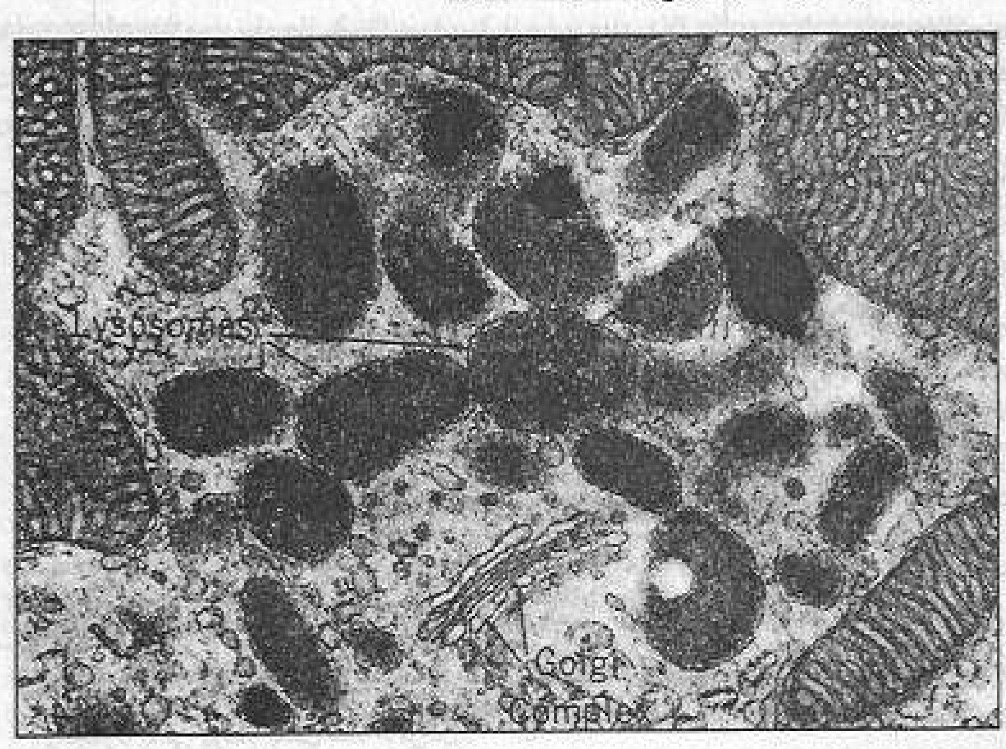
وترجع هذه الحالة المرضية فى الأغلب إلى نقص إنزيم *21-hydroxylase* (الخطوة ٣ فى الشكل ١١٦)، إلا إنه فى قليل من الحالات قد ترجع الحالة إلى نقص إنزيم *11β-hydroxylase* (الخطوة ٤ فى الشكل ١١٦) أو إلى نقص إنزيم *3β-dehydrogenase* (الخطوة ٢ فى الشكل ١١٦).

ويرجع سبب ظهور الأعراض المرضية فى هذه الحالات إلى تراكم المواد السابقة على موقع حدوث عطل مسار التفاعلات الكيميائية بسبب غياب الإنزيم، ذلك أن هذه المواد لها تأثير يشبه تأثير الهرمون الذكرى تستسترون *testosterone*.

ومن أهم أعراض هذه الحالة كبر حجم البظر *Clitoris* وتضخم الشفرين الكبيرين فى الأعضاء التناسلية الخارجية للأنثى وهو مايوصف بأنه ميل للذكورة *Virilization*.

سابعا: أمراض التخزين فى الليزوسومات *Lysosomal Storage Diseases*

يحتوى سيتوبلازم الخلايا على أكياس صغيرة لها غلاف غشائي (شكل ١١٧) وتحتوى داخلها على حوالي (٥٠) إنزيما حامضا. وتقوم هذه الإنزيمات بهضم المواد التي ترد إلى داخل الليزوسومة ويراد التخلص منها سواء كانت هذه المواد بروتينية أم كربوهيدراتية أم دهنية أم أحماضا نووية. والجدول الآتي يوضح أمثلة من هذه الإنزيمات.



(شكل ١١٧)
صورة بالمجهر الإلكتروني توضح الميتوكوندريا والليسوسومات وجهاز جولجى فى إحدى خلايا قشرة الغدة جار الكلى

Some Enzymes Present in Lysosomes

Enzyme	Substrate
Proteases and peptidases	
Cathepsin A, B, C, D and E	Various proteins and peptides
Collagenase	Collagen
Arylamidase	Amino acid arylamides
Peptidase	Peptides
Nucleases	
Acid ribonuclease	RNA
Acid deoxyribonuclease	DNA
Phosphatases	
Acid phosphatase	Phosphate monoesters
Phosphodiesterase	Oligonucleotides, phosphodiesters
Phosphatidic acid phosphatase	Phosphatidic acids
Enzymes acting on carbohydrate chains of glycoproteins and glycolipids	
Beta-galactosidase	Beta-galactosides
Acetylhexosaminidase	Acetylhexosaminides, heparin sulfate
Beta-glucosidase	Beta-glucosides
Alpha-glucosidase	Glycogen
Alpha-mannosidase	Alpha-mannosides
Sialidase	Sialic acid derivatives
Enzymes acting on glycosaminoglycans	
Lysozyme	Mucopolysaccharides, bacterial cell walls
Hyaluronidase	Hyaluronic acid, chondroitin sulfates
Beta-glucuronidase	Polysaccharides, mucopolysaccharides
Arylsulfatase, A, B	Arylsulfates, cerebroside sulfates, chondroitin sulfate
Enzymes acting on lipids	
Phospholipase	Lecithin, phosphatidyl ethanolamine
Esterase	Fatty acid esters
Sphingomyelinase	Spingomyelin

وأحيانا يغيب أحد هذه الإنزيمات نتيجة اضطراب فى الجين المسئول عن تخليق هذا الإنزيم، وبالتالى فإن مواد أو مركبات يكون قد تم ابتلاعها داخل الليزوسومات لن يتم هضمها وبالتالى تتراكم داخل الليزوسومات، وينشأ عن ذلك متاعب صحية متنوعة حسب الإنزيم الغائب. ويعرف الآن أكثر من ٣٠ مرضا وراثيا تنشأ عن ذلك وتعرف باسم (أمراض التخزين فى الليزوسومات *Lysosomal Storage Diseases*). ويزيد تراكم المواد داخل الليزوسومات من أحجامها، كما يشكل عبئا على الخلية ويخل بوظائفها.

والجدول الآتى يوضح بعض هذه الأمراض:

STORAGE DISEASES CAUSED BY A LACK OF A LYSOSOMAL ENZYME

Disease	Major Polysaccharide or Sphingolipid Accumulated	Enzyme Defect
Type II glycogenosis (Pompe's disease)	Glycogen	α-Glucosidase
Gaucher's disease	Ceramide glucoside (glucocerebroside)	β-Glucosidase
Niemann-Pick disease	Sphingomyelin	Sphingomyelinase
Krabbe's disease	Ceramide galactoside (galactocerebroside)	β-Galactosidase
Metachromatic leukodystrophy	Ceramide galactose-3-sulphate (sulphatide)	Sulphatidase
Ceramide lactoside	Ceramide lactoside	β-Galactosidase
Fabry's disease	Ceramide trihexoside	α-Galactosidase
Tay-Sachs disease	Ganglioside GM_2	Hexosaminidase A
Tay-Sachs disease variant	Globoside (plus ganglioside GM_2)	All hexosaminidases
Generalized gangliosidosis	Ganglioside GM_1	β-Galactosidase

مرض جوتشر *Gaucher's disease*:

ينشأ مرض جوتشر عن غياب إنزيم *glucocerebrosidase* الذى يقوم بهضم المركب عديد التسكر المعروف باسم *glucocerebroside* داخل الليزوسـومات وفقا للمعادلة (شـكل ١١٨). وكما ذكرنا من قبل فإن نقص الانزيم يدل على خلل فى الجين المسـئول عن تكوينه. وقد أمكن فى عام ١٩٨٥ تحديد الجين المسـئول عن مرض جوتشـر. وقد عزى المرض إلى طفرات عديدة فى هذا الجين تـؤدى كل منها إلى ظهـور أعراض مرضية معينة. ويشـيع هذا المـرض لدى مجموعة اليهود الأشكيناز *Ashkenazi-Jewish*.

وهنـاك طـرازان علـى الأقل مـن هذا المرض.

الطـراز الأول *Type I* : وهـو يصيب اليافعين حيث يعانون من آلام فى المفاصل والجـذع، ويبـدو كل من الطحـال والكبد متضخما، كما يعانى المريض من مشاكل فى عظـام الفقرات ومفصل الـورك وأعلى عظم الفخذ فضلا عن الأنيميا. وقد وجد أن الخلل يصيب الخلايا الأكولة بالكبد والطحال.

Glucocerebrosidase

Glucocerebroside → Glucose + Ceramide

The enzyme deficiency in Gaucher's disease prevents the hydrolysis of glucocerebroside to glucose and ceramide.

(شـكل ١١٨) المصابون بمرض *Gaucher* ينقصهم إنزيم *glucocerebrosidase* اللازم لتكسير *hydrolysis* مركب *Glucocerebroside*

الطراز الثانى *Type II*: وهو يصيب الأطفال فى أعمار ٣ – ٦ أشهر حيث يعانون من تضخم الكبد والطحال فضلا عن مشاكل تعترى الجهاز العصبى وعمليات التكوين والنمو، وتتعدد إصابة الرئات بالعدوى. وعادة يتوفى الطفل وهو فى عامه الثانى.

ويتم التأكد من التشخيص إذا ما وجد نقص فى نشاط إنزيم *β-glucosidase* فى خلايا الدم البيضاء.

ويجرى التعامل مع المريض عن طريق عقاقير تخفيف الآلام وإجراء جراحات استئصال جزء كبير من الطحال المتضخم.

وقد أجريت محاولات ناجحة لإعطاء المريض الإنزيم الناقص *enzyme replacement therapy* بعد تحميل *mannose-6-phosphate* عليه مما يساعد على توجيهه إلى داخل الليزوسومات بشكل يستهدف الخلايا الأكولة (فى حالة الطراز الأول). إلا أن تكلفة علاج مريض واحد قدرت بحوالى ٣٨٠,٠٠٠ دولار أمريكى فى السنة. وتجرى حاليا محاولات لتطبيق استراتيجيات أخرى للعلاج تكون أقل تكلفة.

ثامنا : أمراض وراثية مرتبطة بكروموسومات الشق (الجنس)

هناك عدد من الأمراض الوراثية التى تقع جيناتها على كروموسوم الشق (*X*)، وكما هو معروف فإن خلايا الإناث تحتوى على كروموسومين *XX*، أما فى خلايا الذكور فنجد أن كروموسومى الشق هما *XY*.

ويمكن تصنيف الأمراض الوراثية المرتبطة بالكروموسوم (*X*) كما يلى:

(أ) أمراض وراثية لها جين سائد على الكروموسوم *X* :

يمكن التعرف إلى هذه المجموعة من الأمراض الوراثية إذا حققت قواعد توريثها المواصفات الآتية (شكل ١١٩).

١ – أن يورث الذكور المصابون المرض إلى جميع نسلهم من الإناث دون أن يصاب أى من أولادهم الذكور بالمرض.

٢ – الإناث المتزوجات من ذكور غير مصابين بالمرض يورثن المرض إلى نصف عدد نسلهن من الذكور والإناث.

وهذه المجموعة من الأمراض غير شائعة، ومن أمثلتها نذكر ما يلى:

١ - فرط نمو الشعر العام الخلقى *Congenital Generalized Hypertrichosis (CGH)*

فى هذه الحالة ينمو الشعر بغزارة على الوجه والنصف العلوى من الجسم (شكل ١٢٠). ويكفى طفور الجين على أحد كروموسومى (*X*) لتظهر الحالة غير السوية. وتبدو الحالة أقل شدة فى الإناث بسبب الهرمونات الأنثوية ولوجود كروموسوم (*X*) آخر طبيعى. وفى خريطة العائلة (شكل ١٢٠) يلاحظ أن الرجل المصاب فى الجيل الثانى لم يورث الصفة لأى من أولاده الذكور لأن كلا منهم لم يأخذ الكروموسوم (*X*) من هذا الأب.

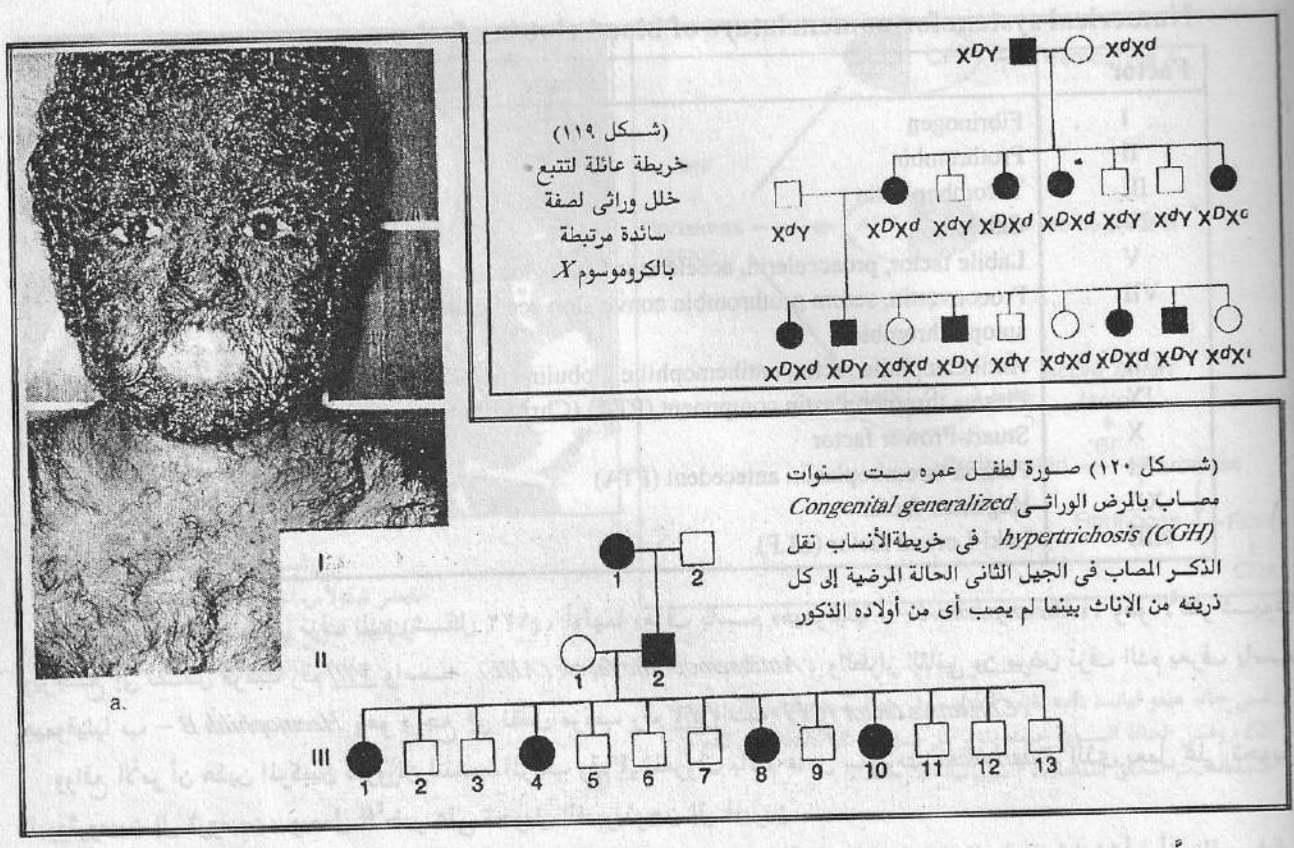
٢ - التبقع القصورى *Incontinentia Pigmenti (IP)*

يعرف الجين المسئول عن هذه الحالة باسم *NEMO* وهو يؤثر على الأنسجة الناتجة عن طبقة الاكتودرم فى الجنين مثل الجلد والشعر والأظافر والأعين والمخ. ويؤدى هذا الجين إلى وفاة الأجنة الذكور قبل الولادة. وفى الإناث يؤدى الجين إلى تبقع جلد السيقان بلون بنى، وفى حديثى الولادة تظهر على الجلد حويصلات صديدية صغيرة صفراء اللون. وقد تؤدى الحالة فى الإناث إلى فقد الشعر ومشاكل فى الرؤية بسبب عيوب فى الأوعية الدموية بالشبكية، بالإضافة إلى عيوب وتساقط للأسنان، كما قد تؤدى الحالة إلى شلل وتخلف عقلى.

(ب) أمراض وراثية لها جين متنح على الكروموسوم X:

هذه المجموعة من الأمراض أكثر شيوعا من المجموعة السابقة، ويمكن التعرف إلى هذه الأمراض الوراثية إذا حققت قواعد توريثها المواصفات الآتية (شكل ١٢١):

١ – تظهر الحالة المرضية فى الذكور أكثر من الإناث، ذلك أن ظهور الحالة المرضية فى الإناث يقتضى أن يكون كل من الأب والأم يحمل جين المرض (X^aX^axX^aY مثلا)، بينما ظهور الحالة المرضية فى الذكور يكفيه أن تحمل الأم جين المرض.



(شـكل ١١٩)
خريطة عائلة لتتبع
خلل وراثى لصفة
سائدة مرتبطة
بالكروموسوم X

(شــكل ١٢٠) صــورة لطفـل عمره ست سنوات مصـاب بالمرض الوراثـى *Congenital generalized hypertrichosis (CGH)* فى خريطةالأنساب نقل الذكـر المصاب فى الجيل الثانى الحالة المرضية إلى كل ذريته من الإناث بينما لم يصب أى من أولاده الذكور

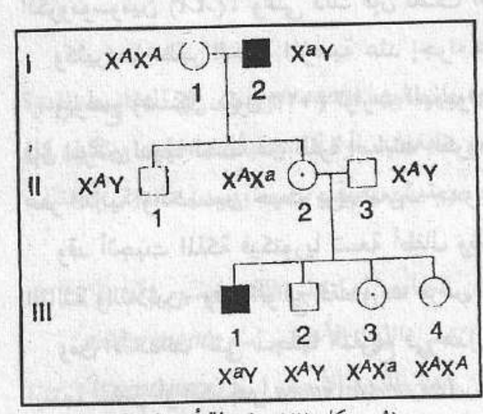
٢ – ألاّ يظهر المرض فى نسل الذكور الذين يظهر عليهم المرض ولكن النسل من الإناث يكون حاملا للجين، على أساس أنهن يرثن جين المرض من الأب. وفى الجيل الثانى نجد أن نصف الأولاد الذكور لهؤلاء الإناث الحاملين للجين سيظهر عليهم المرض.

ومن الأمراض الوراثية التى جينها متنح ويقع على الكروموسوم (X) نذكر ما يلى:

١ - مرض نزف الدم (هيموفيليا) *Hemophilia*

عنـد حدوث نزيف يتجلط الدم عادة، ويـؤدى هذا التجلط – إذا كان الجرح محـدودا – إلى انسـداد الجرح وإيقـاف النزف مما يحمى حيـاة الفرد. وتتكون الجلطة *clot* من بروتين يعرف باسـم «فيبرين *Fibrin*» يترسـب على هيئة شبكة غـير ذائبة من مادة ليفية، وتوجد هذه المادة فـى بلازما الدم على صورة بروتين ذائب يعرف باسم فيبرينوجين *Fibrinogen*.

وحسـب نظرية «هاول *Howell*» فإن تحـول الفيبرينوجين إلى فيبرين يتطلب توفر مادة «الثرومبين *Thrombin*» التى توجد فى بلازما الدم على هيئة بروثرومبين *Prothrombin*.



(شــكل ١٢١) خريطة أنسـاب لتتبع توريث صفة متنحية مرتبطة بالكروموسـوم (X). لاحظ أن جين الحالـة المرضية الظاهرة على الذكر فى الجيل الأول نقل إلى الابنة فى الجيل الثانى دون أن يعبر عن نفسـه ثم عبر الجين عن نفسـه فى الذكر فى الجيل الثالث. لاحظ أيضا أنه لايمكن التمييـز ظاهريا بـين الفردين *III-3 & III-4*

وواقـع الأمر أن عمليـة تجلط الدم تحدث من خلال خطوات معقدة تسـتلزم وجـود عدد كبير مـن المركبات الكيميائية. ومنعا للخلـط واللبس بين أسماء هذه المركبات فقد قامت اللجنة العالمية لتوحيد تسـميته عوامل تجلط الدم بترقيم هذه المركبـات (وعددهـا ١٢) بأرقام رومانية من ١ – ١٣، حيث وجد أن المركب رقم (٦) لا وجود له فى واقع الأمر. (انظر الجدول).

Numerical system for nomenclature of blood clotting factors

Factor	Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin
IV	Calcium
V	Labile factor, proaccelerin, accelerator (Ac-) globulin
VII	Proconvertin, serum prothrombin conversion accelerator (SPCA), cothromboplastin, autoprothrombin I
VIII	Antihemophilic factor, antihemophilic globulin (AHG)
IX	Plasma thromboplastin component (PTC) (Christmas factor)
X	Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII	Hageman factor
XIII	Laki-Lorand factor (LLF)

ويعرف طرازان من مرض نزف الدم (شكل ١٢٢)، أولهما يعرف باسم «هيموفيليا أ – *Haemophilia A*»، وهو الأكثر شيوعا ويرجع إلى نقص مركب رقم VIII واسمه *Antihaemophilic factor (AHF)*. والطراز الثاني من مرض نزف الدم يعرف باسم هيموفيليا ب – *Haemophilia B* وهو يرجع إلى نقص مركب رقم IX واسمه *Christmas factor (CF)*.

وواقع الأمر أن هذين المركبين ضروران لتنشيط المركب رقم X المعروف باسم عامل ستوارت *Stuart factor* الذى يعمل على تحويل البروترومبين إلى ثرومبين، ويعمل الأخير على تحويل الفيبرينوجن إلى فيبرين.

وعادة يشار إلى «هيموفيليا ب» بأنه مرض الكريسماس *Christmas disease* كما يشار إلى «هيموفيليا أ» بأنه الهيموفيليا الكلاسيكية *Classical disease* أو المرض الملكى *Royal disease*، ذلك أنه كان قد أصاب بالوراثة كثيرا من رجال العائلات المالكة فى أوروبا حيث كانت الملكة فيكتوريا تحمل جين هذا المرض على أحد الكروموسومين (*X*). ويكفى وجود هذا الجين على الكروموسوم (*X*) فى الرجال ليظهر عليهم المرض، أما الإناث فلا يظهر عليهم المرض إلا إذا كان جين المرض موجودا على كل من الكروموسومين (*XX*)، وعلى ذلك فإن نصف أعداد (أبناء) الأم الحاملة للمرض يكونون مصابين بهذا المرض.

وكثيرا ما تظهر الحالة المرضية عند إجراء عمليات الختان *Circumcision* وعند حيض *menstruation* الإناث.

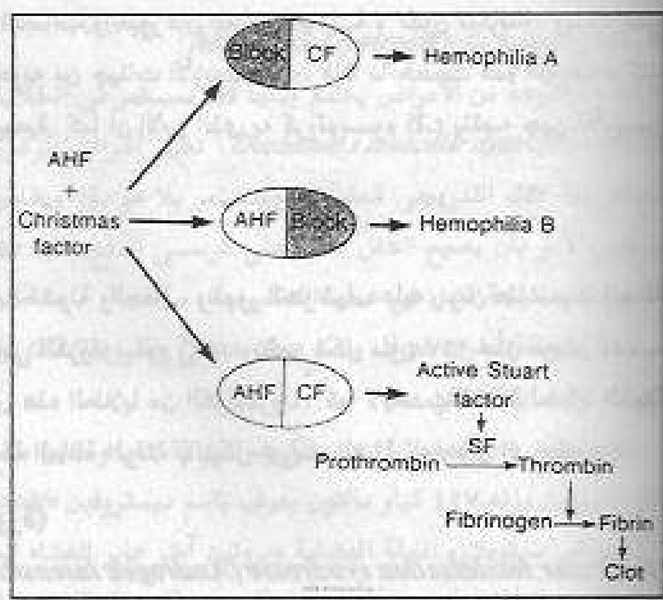
ويوضح (شكل ملون ١٢٣) توارث الهيموفيليا فى نسل الملكة فيكتوريا ملكة انجلترا والتى كانت حاملة لجين المرض. وغالبا فإن المرض لديها نشأ عن طفرة أصابت الكروموسوم (*X*) الذى جاء إليها من والدها «إدوارد» دوق «كنت» الذى أنجبها وهو فى عمر الثانية والخمسين حيث يزيد معدل حدوث الطفرات فى الخلايا التناسلية مع تقدم السن.

وقد أنجبت الملكة فيكتوريا تسعة أطفال وظهرت الحالة المرضية عند طفلها الثامن «ليوبولد *Leopold*» الذى توفى وهو فى عمر الثالثة والثلاثين. وفى الواقع فقد وُرِّث مرض الهيموفيليا لثمانية من الـ ٢٥ ذكرا فى أربعة أجيال من ذرية الملكة فيكتوريا.

ومن الأحداث التى سجلها التاريخ فى هذا الصدد أن الإنجاب الثالث للملكة فيكتوريا كان للأميرة «أليس *Alice*» التى تزوجت ابنتها ألكس أو الكسندرا *Alix or Alexandra* من قيصر روسيا نيكولاس الثانى *Nicholas II* (شكل ١٢٤). وقد أنجب القيصر *Czer* والقيصرة *Czarina* أربع بنات هن: أولجا *Olga*، ماريا *Maria*، تاتيان *Tatyane*، أناستاسيا *Anastasia* قبل أن ينجبا ابنهما الذكر ألكسيس *Alexis* الذى طال انتظاره والذى كان من المقدر له أن يرث عرش روسيا. ولسوء الحظ أن ألكسيس ورث مرض الهيموفيليا مما جعل أبواه يتلمسان كل الطرق لشفاء إبنهما من هذا المرض. وقد وقعا إزاء ذلك فى حبال المخادع عظيم البأس والدهاء راسبوتين *Rasputin* الذى أوهم القيصر والقيصرة أنه يستطيع علاج «ألكسيس». وظل الأبوان أسيرى راسبوتين، وانهارت أحوال الدولة إلى أن قامت الثورة البلشفية. وقد قام الثوار بإعدام جميع الأفراد السبعة للأسرة فى ١٧ يوليو ١٩١٨، ولكن ظل مكان الجثث غير



(شكل ١٢٤)
القيصر نيكولاس الثانى – القيصرة ألكسندرا وبناتهما الأربع وابنهما ألكسيس المصاب بالهيموفيليا



(شكل ١٢٢)
فى حالة هيمو فيليا «A» يغيب AHF، وفى حالة هيموفيليا «B» يغيب CF، وفى الحالة السوية حيث يتوفر كل من AHF&CF يمكن للدم أن يتجلط حيث تتحقق التفاعلات الكيميائية اللازمة لذلك

معلوم. وفى عام ١٩٩١ تم العثور على مقبرة جماعية قرب مدينة يكاتيرينبرج *Yekaterinburg* الروسية حيث وجد رفات رجح أنه يخص عائلة قيصر روسيا الأخير نيوكولاس الثانى. وفى عام ١٩٩٤ قامت مجموعة من خبراء الحمض النووى *DNA* من بريطانيا باستخلاص عينات من الحمض النووى من بقايا العظام وأجروا عليها فحوصاتهم المعملية مقارنة بعينات أخذت من خلايا دم الأمير فيليب *Prince Philip* قريب القيصرة ألكسندرا، وتم التأكد من حقيقة الرفات. وفى ١٧ يوليو ١٩٩٨ أقيمت مقبرة خاصة لهذه الأسرة بعد ثمانين عاما من حادثة الإعدام.

٢- عمى الألوان *Colour blindness*:

يوجد بشبكية العين *eye retina* طرازان من الخلايا التخصصة هما الأعمدة *rods* والمخاريط *cones*، ويعزى إلى المخاريط القدرة على تمييز الألوان. وتتميز المخاريط إلى ثلاثة طرز على أساس ما يحويه كل طراز من صبغيات لونية *photopigments*. ويتكون كل صبغ لونى من جزء يعرف باسم رتينال *retinal* – وهو مشتق من فيتامين A – وجزء بروتينى يعرف باسم أوبسين *opsin*. وتختلف طرز الصبغيات اللونية الثلاثة حسب طراز الأوبسين الذى تحتويه وذلك وفقا لما يلى:

- أوبسينات الموجة القصيرة للضوء (الزرقاء – ٤٣٠ – ٤٩٠ نانومتر) ويقع الجين الخاص بها على الكروموسوم رقم (٧).
- أوبسينات الموجة المتوسطة للضوء (الخضراء ٤٩٠ – ٥٤٥ نانومتر) ويطلق على عمى اللون الأخضر اسم *deuteranopia*.
- أوبسينات الموجة الطويلة للضوء (الحمراء – ٦٢٠ – ٧٨٠ نانومتر) ويطلق على عمى اللون الأحمر اسم *protanopia*.

وتقع جينات أوبسينات الموجة الخضراء وأوبسينات الموجة الحمراء على الكروموسوم (X). ويلاحظ أن عمى اللون الأزرق نادر الحدوث. والمصابون بعمى اللونين الأحمر والأخضر لايستطيعون تمييز الرقم (١٦) الذى تكونه الدوائر الخضراء فى مركز الشكل الملون (١٢٥).

ويوضح الشكل الملون رقم (١٢٦) آلية حدوث عمى الألوان نتيجة تصالب وعبور غير متوازن *Unbalanced Chiasmata and Crossing Over* بين الكروموسومين (XX) فى خلايا المبيض المنتجة للبويضات أثناء الانقسام الاختزالى. وتمثل الشرائط الحمراء فى هذا الشكل موقع جين أوبسينات اللون الأحمر، كما تمثل الشرائط الخضراء فى هذا الشكل موقع جين أوبسينات اللون

الأخضـر. ولعـدم توازى misalignment الكروموسـومين عند التصالب والعبور فإن القطع المتبادلـة لا تكون متكافئة، وبذلك تنتج بويضات تحتوى على كروموسـومات (X) غير متوازنة فيما تحويه من جينات الأوبسـينات، فإذا ما خصبت هذه البويضات نتج نسـل له جينات أوبسـينات إما أقل وإما أكثر من الحالة الطبيعية. كما أن الابن الذى به كروموسـوم (X) ينقصه جين للأوبسين سيكون مصابا بعمى الألوان.

٣ - جفاف وحرشفة الجلد *Ichthyosis*:

يميل لون جلد الشخص المصاب إلى اللون البنى، كما يتميز بالخشونة والجفاف وظهور الحراشيف عليه، ومن هنا سميت الحالة *ichthyosis* تشـبيها بجلد الأسماك. وجين المرض متنح ويقع على الكروموسـوم (X)، ويظهر شكل ملون ١٢٧ ساق مريض مصاب بهذه الحالة حيث ينقص خلايا الجلد إنزيم ضرورى لتخليص هذه الخلايا من الكولسترول، كما لايحدث تساقط لخلايا الطبقة العليا من البشرة كما يحدث فى الحالة السوية. وتوضح خريطة العائلة المرفقة بالشكل توريث الصفة من رجل إلى حفيده.

٤ - مرض تأنيث الذكور (عدم الحساسية لهرمون الذكورة)

Testicular feminization syndrome (Androgen insensitivity syndrome)

هذه حالة إناث فى شكلهن الخارجى، وذكور من حيث التركيب الخلوى، ففى هؤلاء تبدو الملامح الجسدية أنثوية من حيث وجود الفرج ونمو الثديين واتسـاع الحوض، ويمكن لهؤلاء أيضا الزواج كإناث، ولكنهن لا ينجبن بسـبب انسـداد المهبل وغياب الرحم. ومن المثير للدهشـة أن الكروموسـومات الجنسـية لدى هؤلاء تتبع الطراز الذكرى (XY)، وأن لهؤلاء الإناث خصى توجد إما داخل تجويف البطن وإما داخل نسـيج شـفرى الفرج *the labia of the vulva*. وترجع هذه الحالة إلى خلل فى الجين المسئول عن تكوين البروتين الداخل فى بناء مسـتقبلات هرمونات الذكورة *androgen receptor protein* (الخطوة رقم ٥ فى شـكل ١١٦)، مما يفقد تأثير هذه الهرمونات على مسار تكوين الجهاز التناسلى الذكرى. فالأنوثة فى البشر تظهر ما لم تعمل محددات الذكورة على الوجه السـليم، بمعنى أن ظهور الذكورة يحتاج إلى توفر نشـاط محددات الذكورة. وتجدر الإشارة إلى أن الجين المسئول عن تكوين البروتين الداخل فى بناء مسـتقبلات هرمونات الذكورة متنح ويقع على الكرموسـوم (X)، ويقدر انتشـار هذه الحالة غير السوية بمعدل حالة لكل ٦٥,٠٠٠ ذكر.

وغالبا ما تصاب الخصى هنا بالسرطان، ولذا يلزم استئصالها جراحيا، كما يجب إعطاء هؤلاء جرعات من هرمون الاستروجين للمساعدة على إظهار الصفات الأنثوية ولتجنب إصابتهن بهشاشة العظام *Osteoporosis*.

٥ - نقص إنزيم جلوكوز -٦- فوسفات ديهيدروجينيز

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency

يرجع نقص هذا الإنزيم إلى جين متنح يقع قرب طرف الذراع الطويلة للكروموسوم (X) وهو ما يشار إليه بالموقع *Xq28*.

ويؤدى نقص هذا الإنزيم إلى حساسـية ضد تناول بعض العقاقير مثل عقار *primaquine* الذى يسـتخدم لعلاج مرض الملاريا، فيؤدى تناول العقار إلى نقص خلايا الدم الحمراء، ونقص الهيموجلوبين ويرقان *jaundice* ودكنة لون البول. كما يوجد لدى هؤلاء الذين ينقصهم الإنزيم حساسية ضد تناول الإسبرين وعقاقير *Sulphonamides* وكذا حساسية ضد تناول الفول *fava beans*، وهو ما يعرف باسـم *favism*، وكذا حساسـية من التعرض لكرات النفثالين *moth balls*. وتشيع هذه الحالة لدى الزنوج *Negroes* بدرجة أكبر من شيوعها فى القوقازيين *Caucasians*.

ويعطى هذا مثالا آخر فى مجال علم الوراثة الدوائى *Pharmacogenetics*، كما يعطى مثالا لتفاعل البيئة مع العوامل الوراثية، وهو ما يعرف باسم *Ecogenetics*.

٦ - وهن العضلات *Muscular Dystrophy* :

هذه مجموعة من الأمراض يجمع بينها فقد مستمر في الخلايا العضلية. وفي الحالة المعروفة باسم (وهن عضلي دوتشين) *Duchenne's muscular dystrophy (DMD)*، تظهر أعراض المرض على الطفل المصاب عندما يصل عمره ما بين ٣ – ٥ سنوات حيث يبدأ الفقد التدريجي للعضلات ويستمر بلا هوادة، ويضطر المصاب عند الجلوس والقيام إلى التلوي أثناء أداء الحركة، وينتهي الأمر بأن يصبح الطفل قعيدًا على كرسي الدفع باليد *armchair* وهو في عمر الثانية عشرة، ويتوفى وهو في أوائل العشرينات نتيجة فشل في عملية التنفس.

وهناك حالة أخرى تعرف باسم (وهن عضلي بيكر) *Becker's muscular dystrophy (BMD)*، وهي أقل قسوة على المريض من الحالة سابقة الذكر.

ويقع جين وهن العضلات على الكروموسوم (*X*)، وهو جين متنح، ولذا فالحالة أكثر شيوعا في الذكور. والجين مسئول عن إنتاج بروتين وزنه ٤٢٧ كيلو دالتون يعرف باسم ديستروفين *Dystrophin* (شكل ملون ١٢٨). ويصل هذا البروتين ما بين خيوط الأكتين في سيتوبلازم الليفة العضلية وبروتين آخر عابر للغشاء الخلوي *transmembrane protein* يتصل بدوره بمكونات المواد الواقعة بين الخلايا *Extracellular matrix*، وبهذا يعمل الديستروفين على ربط الهيكل الخلوي (الأكتين) بالمواد الواقعة خارج الليفة العضلية، وهو دور ضروري لقيام الليفة العضلية بانقباضاتها بصورة سوية. وفي حالة *DMD* تؤدي الطفرة إلى غياب الديستروفين، وفي حالة *BMD* تؤدي الطفرة إلى اضطراب في تكوين هذا البروتين.

وباستخدام تقنية *Polymerase Chain Reaction (PCR)* يمكن تحديد وجود الجين المرض (الطافر) في الأمهات من عدمه، كما يمكن تحديد ما إذا كان الجين ورث إلى الجنين، كما يمكن استغلال التقنية نفسها مع الأجنة المخصبة في الزجاج قبل نقل الجنين إلى الرحم. ولكن هذا الأسلوب للأسف لا يحل المشكلة تماما ذلك أن ثلث الحالات تنشأ عن طريق طفرة في الأفراد أنفسهم وليس عن طريق التوريث مما جعل البحث عن علاج للمرض أمرًا مطلوبًا.

تاسعا: أمراض وراثية تنشأ عن خلل في أعداد تكرارات تتابعات نيوكليوتيدات معينة في الحمض النووي *DNA* :

توجد في مواقع معينة بالكروموسومات تتابعات تكرارية من القواعد النيتروجينية في الحمض النووي *DNA*. وفي الحالة السوية يكون عدد تكرار هذه التتابعات في حدود معينة. وأحيانا يختل عدد تكرار هذه التتابعات ويؤدي ذلك إلى حالات مرضية.

ويوضح الجدول الآتي نماذج من هذه الأمراض ونمط التتابع في كل منها وعدد تكراراته في الحالة السوية والحالة المرضية وكذلك أهم الأعراض المرضية في كل حالة:

Triplet Repeat Disorders

Disease	mRNA Repect	Normal Number of Copies	Disease Number of Copies	Symptoms
Fragile X syndrome	CGG or CCG	6–50	200–2,000	Mental retardation, large testicles, long face
Friedreich ataxia	GAA	6–29	200–900	Loss of coordination and certain reflexes, spine curvature, knee and ankle jerks
Haw River syndrome	CAG	7–25	49–75	Loss of coordination, uncontrollable movements, dementia
Huntington disease	CAG	10–34	40–121	Personality changes, uncontrollable movements
Jacobsen syndrome	CGG	11	100–1,000	Poor growth, abnormal face, slow movement
Myotonic dystrophy type I	CTG	5–37	80–1,000	Progressive muscle weakness; heart, brain, and hormone abnormalities
Myotonic dystrophy type II	CCTG	<10	>100	Progressive muscle weakness; heart brain, and hormone abnormalities
Spinal and bulbar muscular atrophy	CAG	14–32	40–55	Muscle weakness and wasting in adulthood
Spinocerebellar ataxia (5 types)	CAG	4–44	40–130	Loss of coordination

وفيما يلى نماذج تفصيلية لبعض الأمراض الوراثية المرتبطة بخلل فى أعداد تكرارات تتابعات النيوكليوتيدات:

١ - عرض كروموسوم X الهش *Fragile X Syndrome*:

يصيب هذا المرض الرجال والنساء من كافة الأعراق على حد سواء، ومن أعراضه: التخلف العقلى الذى تتباين حدته ما بين الدرجة المتوسطة إلى التخلف العقلى الشديد. وبالإضافة إلى ذلك تبدو رأس المرض كبيرة الحجم ويميل وجهه إلى الاستطالة (شكل ١٢٩). وتبدو أذناه كبيرتى الحجم، وفى الرجال تكون الخصى كبيرة الحجم *Macroorchidism*.

وفى تحضيرات الكروموسومات *Karyotype* تبدو خنصرة واضحة قرب طرف الذراع الطويلة للكروموسوم X (شكل ١٣٠)، وقد ينكسر الكروموسوم أحيانا عند موقع الخنصرة.

وقد أوضحت الأبحاث الحديثة وجود جين قرب موقع الهشاشة تشيع عنده ثلاثية *triplet* نيوكليوتيدات معينة هى *CGG* حيث تتكرر عند هذا الموقع فى الحالة السوية أقل من ٥٠ مرة وتحدث طفرة فى هذا الجين الذى يعرف باسم *FMR-1* (للدلالة على *(Fragile-X-associated mental retardation)* تؤدى إلى زيادة تكرارات التتابع *(expansion of the triplet)* الموجودة عند طرف هذا الجين ليتراوح عددها بين ٢٠٠ – ٤٠٠٠، وتنشأ بذلك الحالة المرضية التى تزداد شدة أعراضها مع ازدياد عدد تكرارات ثلاثية النيوكليوتيدات.






(شكل ١٢٩)

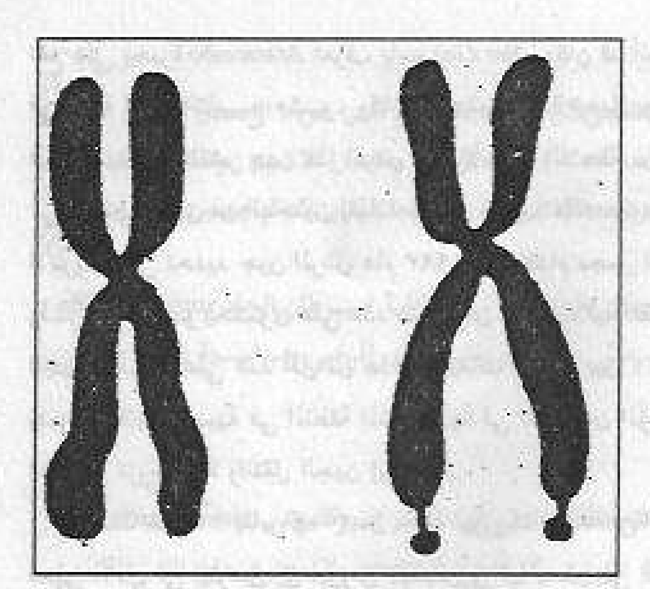
المصابون بكروموسوم (X) الهش تميل وجوههم إلى الاستطالة منذ صغرهم ويزداد ذلك مع تقدم أعمارهم.

ومن المتفق عليه أن آلية توريث عرض كروموسوم X الهش وما يصاحبه من أعراض تحتاج إلى مزيد من الدراسات العلمية، ويجدر هنا الإشارة إلى ما يلي:

= للجين المذكور بدائل تعرف باسم *premutation alleles* تحمل تكرارات *CGG* بعدد أكبر من ٥٠ وأقل من ٢٠٠ وهي لاتؤثر على حامليها (شكل ملون ١٣١)، ولكنها تؤثر على نسل حاملى هذه البدائل الجينية.

= حاملو الجين البديل من الذكور يورثون هذا الجين البديل لنسلهم مع تغير طفيف فى عدد تكرارات الثلاثية *CGG* .

= حاملو الجين البديل *allele* من الإناث يورثون جين المرض *FMR-1* لنسلهن مع زيادة كبيرة فى عدد تكرارات الثلاثية *CGG* تتراوح بين ٢٥٠ - ٤٠٠٠ (راجع شكل ملون ١٣١).



(شكل ١٣٠)
كروموسوم (X) الهش يشاهد إلى اليمين حيث تشاهد خلصره واضحة قرب نهاية كل كروماتيد

ويلاحظ أنه كلما زاد عدد تكرارات ثلاثية النيوكليوتيدات المذكورة فى الأم زادت نسبة النسل المصاب بالحالة المرضية.

وفى الأسر التى لها تاريخ مرضى مع حالات التخلف العقلى يوصى بالكشف فى الأجنة عن تواجد زيادة فى تكرارات التتابع *CGG expansion of the triplet* عن طريق فحص خلايا الجنين *amniocentesis*. ومن المؤكد أن القرار المتخذ ضد بقاء الحمل تكتنفه شكوك كبيرة إذا ما أوضح هذا الفحص أن عدد التكرارات لا يسمح بالحسم القاطع لتوريث المرض.

وقد استطاعت شركة للبيوتكنولوجى فى عام ١٩٩١ تخليق مجس *probe* للكشف عن وجود جين الحالة المرضية. وفى عام ١٩٩٧ استطاع علماء جامعة إلينويس *Illinois* الأمريكية الكشف عن أن الخلل فى هذا الجين يعطل تكوينا بروتينا ضروريا للخلايا العصبية.

٢ - مرض كنيدى *Kennedy disease*:

يعرف هذا المرض أيضا باسم *Spinobulbar muscular atrophy* وهو مرتبط بكروموسوم الجنس (X). ومن أعراضه ضمور وضعف عضلات معينة بالجسم. ويرتبط هذا المرض بثلاثية النيوكليوتيدات *CAG* فى الجين المسئول عن إنتاج مستقبلات الأندروجينات، ففى الشخص الطبيعى يكون متوسط تكرار هذه الثلاثية ٢١ مرة بينما فى الأشخاص المصابين بهذه الحالة المرضية يزداد التكرار إلى ٤٠ - ٥٢ مرة، ويعطى هذا المرض مثالاً آخرًا للأمراض الوراثية التى تنشأ عن تمدد تكرار ثلاثية نيوكليوتيدات *expansion of trinucleotide repeats*.

٣ - مرض هنتنجتون *Huntington's Disease*:

يرجع هذا المرض إلى جين سائد نادر الانتشار. وقد سُمى باسم طبيب يعمل فى نيويورك اسمه (جورج هنتنجتون) *George Huntington* كان أول من وصف هذا المرض فى بداية القرن العشرين. ولا تظهر أعراض هذا المرض عادة إلا فى منتصف العمر *late onset*، وتشمل هذه الأعراض تدهور فى القدرات الذهنية يصل إلى حد الخبل *insanity*، كما تصبح حركة الجسم غير منضبطة تشتمل على كثير من التلوى والتقلب غير المبرر حتى إن المرض كان يسمى فى البداية *Huntington's chorea*، حيث تشير كلمة *chorea* فى اليونانية إلى الرقص الذى يصاحبه حركات اهتزازية عنيفة. ويرجع هذا التدهور الذهنى والعضلى إلى تلف بعض الخلايا العصبية بالمخ خاصة فى منطقة *basal ganglia*، وينتهى الأمر بوفاة الشخص المصاب. ومن أشهر من توفوا بهذا المرض المغنى الشعبى الأمريكى *Woody Guthrie* فى عام ١٩٦٧. ومن أشهر المناطق فى العالم التى ينتشر فيها هذا المرض قرية فى فنزويلا

تقع على بحيرة *Maracaibo* تعرف باسم *San Luis*. وكان قد أنشأ هذه القرية مجموعة صغيرة من المهاجرين الذين قدموا من أوروبا فى بداية القرن التاسع عشر، وكان من بينهم سيدة تحمل جين هذا المرض وبسبب انعزال هذه المجموعة من السكان وتزاوجهم فيما بينهم فقط انتشر جين هذا المرض بين الأجيال اللاحقة من سكان هذه القرية.

وقد نجح فريق من الباحثين بقيادة جيمس جوزيلا *James Gusella* يعمل فى المستشفى العام فى ماساشوستس بالولايات المتحدة الأمريكية فى تحديد جين المرض عام ١٩٩٣ باستخدام مجس الحمض النووى *DNA*، والجين سائد ويقع قرب طرف الكروموسوم رقم (٤)، وهو يحتوى على عدد متزايد من تكرار ثلاثية القواعد النيتروجينية *CAG* يتراوح بين ٤٢ – ٦٦ مرة. بينما يحتوى الجين السليم على عدد أقل من هذه التتابعات يتراوح بين ١١ – ٣٤ مرة فقط. ويعتقد أن الجين غير السوى ينتج عنه بروتين يدمر الخلايا العصبية فى المنطقة المشار إليها فى المخ. ومن المؤسف أن أعراض المرض لا تظهر إلا بعد منتصف العمر حيث يكون الفرد قد تزوج عادة وانتقل الجين إلى نسله.

ويحدثنا عدد ١٢ يناير ٢٠٠٤ من مجلة نيوزويك *Newsweek* الأمريكية عن تجارب للعلماء فى البرتغال وسويسرا على القوارض تعطى الأمل فى التوصل إلى فيروس مهندس وراثيا يحقن فى الدم ويعمل على تهدئة الأعراض وعدم تفاقم هذه الحالة المرضية.

عاشرًا : أمراض وراثية مرتبطة بفشل إصلاح الحمض النووى *DNA* :

سبق أن ذكرنا أن الحمض النووى *DNA* يتعرض بمعدل عال لتغيرات تركيبية متعددة يمكن أن تؤدى إلى خلل فى أدائه الوظيفى، إلاّ أن معظم هذه التغيرات سرعان ما يتم إصلاحها ذاتيا بفضل مجموعة من الإنزيمات تعرف باسم *DNA-repair enzymes*، ولكن نادرا ما تفشل آلية إصلاح الحمض النووى وينتج عن ذلك أمراض وراثية نستعرض هنا بعضًا منها:

١ - سرطان المستقيم والقولون الوراثى *Inherited Colo-rectal Cancer* :

يشيع سرطان المستقيم والقولون فى أمريكا وغرب أوروبا حيث يشكل حوالى ١٠٪ من حالات السرطان هناك. ومعظم حالات سرطان المستقيم والقولون غير وراثية، ولا يكون للوراثة دور إلا فى حوالى ١٦٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون. ويوجد سرطان المستقيم والقولون الوراثى على طرازين:

(أ) السرطان الحلمى الغدى العائلى *Familial Adenomatous Polyposis* وهو يشكل حوالى ١٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون.

(ب) سرطان المستقيم والقولون اللا حلمى (شكل ٦٨ بالفصل الثالث)

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)

وهو يشكل حوالى ١٥٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون. ويرجع هذا الطراز إلى حدوث فشل فى إصلاح خطأ الازدواج *Mismatch repair* فى الحمض النووى *DNA* (للكروموسوم رقم ٢) والحادث أثناء تضاعفه. ويعتمد هذا الإصلاح فى الإنسان على جين *MutS* (يناظر جينا مماثلا يوجد فى بكتيريا *E.coli*) وعلى ثلاثة جينات أخرى تناظر الجين *MutL* الموجود فى هذه البكتيريا. والخلل فى هذه الجينات يؤدى إلى خلل فى البروتينات الناتجة عنها والتى تلعب دورًا أساسيًا فى إصلاح خطأ الازدواج فى الحمض النووى *DNA* (راجع الفصل الثالث). وكان قد تم الكشف عن العلاقة بين هذا الطراز من السرطان والجينات المسئولة عن إصلاح خطأ الازدواج الحادث فى الحمض النووى *DNA* فى عام ١٩٩٣. ويساعد الكشف عن الطفرات الحادثة فى هذه الجينات على تشخيص وجود الخلل فى الأجنة قبل الولادة *Prenatal genetic diagnosis* (فى حالة الآباء المصابين مثلا)، كما يساعد الكشف عن وجود الخلل فى هذه الجينات فى اتخاذ بعض الإجراءات التى تعمل على عدم ظهور المرض مثل استئصال الحلمات الحميدة *benign polyps* قبل أن تتحول إلى حلمات سرطانية، أو إعطاء عقاقير تحبط تطور الحالة إلى ظهور السرطان.

٢- جفاف الجلد التبقعى *Xeroderma Pigmentosum (XP)*:

تنشأ هذه الحالة تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية حيث يرتبط جزيئان *Thymine* على نفس شريط الحمض النووى *DNA* معا ليكونا ما يعرف باسم *Thymine dimer* (راجع الأشكال الملونة ٥٥، ٥٧، ٦٤ وشكل ٥٦ بالفصل الثالث). وتنشأ المشكلة عن غياب الإنزيم المسئول عن إصلاح التغير الحادث فى حمض *DNA*. ويرجع الكشف عن هذه العلاقة إلى العالم جيمس كليفر *James Cleaver*.

ويعانى المصاب بهذه الحالة من انتشار بقع داكنة على الجلد (شكل ملون ١٣٢) مع قابلية لسرطان الجلد *skin carcinoma* وسرطان الخلايا الصبغية *melanoma* مع ظهور خلل عصبى وتخلف عقلى، كما قد ينشأ لدى المرضى حساسية الجلد والأعين ضد الضوء.

٣ - نقص الكبريت فى الشعر *Trichothiodystrophy*:

ينتج هذا المرض عن اضطراب فى المادة الوراثية لخمسة جينات على الأقل وتعذر آليات بتر النيوكليوتيد *nucleotide excision* وبتر القاعدة *base excision* التى سبق تناولها فى الفصل الثالث. وشعر المريض يكون حرشفيا *scaly* ولا يحتوى على القدر الطبيعى من عنصر الكبريت. وقد يبدو الطفل طبيعيا فى العامين الأول والثانى، إلا أنه سرعان ما يعانى من بطء النمو والشيخوخة المبكرة (شكل ملون ١٣٣) والقزمة والتخلف العقلى وتنتهى حياته مبكراً.

حادى عشر : أمراض وراثية ترجع إلى خلل فى المادة الوراثية للميتوكوندريا:

١ - مرض (ليبر) الوراثى للعصب البصرى

Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)

يسبب هذا المرض العمى حيث يدمر العصب البصرى ما بين عمر ١٥، ٣٥ سنة. والذكور المصابون لا يورثون المرض إلى نسلهم، فالتوريث دائما عن طريق الأم المصابة.

وفى عام ١٩٨٨ اكتشف العالم دوجلاس ولاس *Douglas Wallace* وزملاؤه أن المرض يرجع إلى طفرة فى زوج القواعد النيتروجينية رقم ١١٧٧٨ فى حمض *DNA* بالميتوكوندريا (شكل ملون ١٣٤)، مما يؤثر على إحدى الوحدات التى تكون المركب *(I)* فى سلسلة نقل الإلكترونات (الخاصة بالمركب *NADH*) حيث يوجد الحمض الأمينى *Arginine* بدلا من الحمض الأمينى *Histidine*. ويعزى إلى هذه الطفرة نصف عدد حالات مرض *LHON*.

وهناك أيضا ٣ طفرات تحدث فى *DNA* الميتوكوندريا وتسبب مرض *LHON*، منها اثنتان تؤثران فى وحدات أخرى من المركب *(I)* الذى سبقت الإشارة إليه، وتقع هاتان الطفرتان عند الموقعين (١٤٤٨٤، ٣٤٦٠). أما الطفرة الثالثة فهى تحدث عند الموقع (١٥٢٥٧) وتؤثر على *Cytochrome b* الذى يعتبر جزءا من مركب *(III)* فى سلسلة نقل الالكترونات. وهناك طفرة خامسة تحدث عند القاعدة النيتروجينية رقم (١٤٤٥٩) فى *DNA* الميتوكوندريا تؤثر فى إحدى الوحدات التى تكون المركب *(I)*. وقد تسبب مرض *LHON* أو حالة مرضية أخرى تصيب العضلات.

وتؤثر هذه الطفرات بالسلب على إنتاج الميتوكوندريا للطاقة، مما يعوق أداء المخ المعتمد بشكل كبير على هذه الطاقة وينتهى الأمر بتدمير العصب البصرى وحدوث العمى.

ومن الجدير بالذكر أن الفرد يرث الميتوكوندريا الخاصة به من الأم حيث إن البويضات هى التى تحتوى على الميتوكوندريا وليس رأس الحيوان المنوى التى تدخل البويضة عند حدوث الإخصاب. ومن هنا فإن المرض يورث عن طريق الأم. وتوجد الميتوكوندريا بالآلاف فى البويضة. وقد يظهر المرض أو لا يظهر اعتمادًا على أعداد الميتوكوندريا التى تحمل الطفرات. فضلا على أن هناك بعض الاعتقاد بمشاركة ظروف أخرى غير معلومة على وجه الدقة تساعد على ظهور المرض.

٢ - مرض التقلصات العضلية الصرعية وتشعث الألياف العضلية الحمراء

Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibre Disease (MERRF):

يعانى المرضى هنا من تقلصات فى العضلات وحدوث تشنجات صرعية وضعف فى العضلات وصمم ومشاكل فى القلب والكلى فضلا عن فقدان الذاكرة بالتدرج. وعند صباغة الألياف العضلية الإرادية الحمراء فإنها تتخذ شكلا أشعث.

ويلاحظ هنا أن وراثة المرض تكون عن طريق الأم فقط، وأن الرجل لا يورث المرض لنسله.

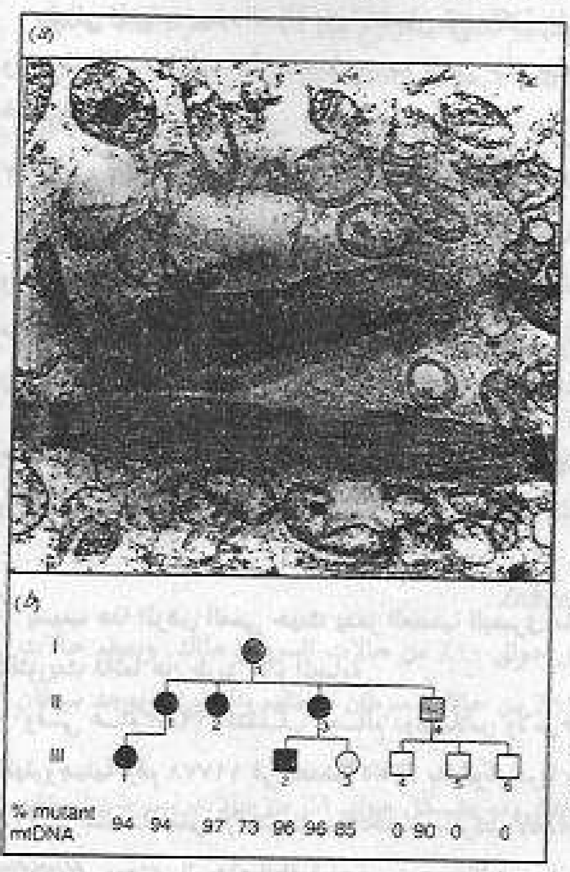
وهناك اختلاف واسع المدى بين الأفراد المصابين من حيث شدة أعراض المرض. كما يلاحظ اختلاف أعضاء الجسم من حيث شدة تأثرها بالمرض من فرد لآخر، وكذلك فى الفرد نفسه.

ويرجع هذا المرض إلى عطب فى الميتوكوندريا سببه حدوث طفرة فى حمض *DNA* بها فى أحد الجينات المسئولة عن تكوين حمض *tRNA* الذى يلعب دورا فى بناء المركبين أرقام *I & IV* الواقعين فى الغشاء الداخلى للميتوكوندريا والداخلين فى سلسلة نقل الإلكترونات *Electron transfer chain* ويؤدى ذلك إلى نقص الطاقة الناتجة عن الميتوكوندريا والتى تحتاجها الخلية. وتتفاقم المشكلة بدرجة أكبر فى الخلايا العضلية والخلايا العصبية التى تحتاج بطبيعة عملها إلى كميات كبيرة من الطاقة.

ويتضح مما سبق أن مصدر المشكلة هو الميتوكوندريا غير السوية التى يرثها الفرد عن طريق بويضة الأم، حيث إن رأس الحيوان المنوى للأب والذى يخصب البويضة لا يحتوى على ميتوكوندريا.

وبما أن الميتوكوندريا تتوزع عشوائيا بين الخلايا أثناء عمليات الانقسام الخلوى المصاحب لتكوين أنسجة الجنين، فإن خلايا الأعضاء المختلفة تختلف عن بعضها فيما تحويه من الميتوكوندريا المصابة بالطفرة سالفة الذكر.

ويوضح (شكل ١٣٥) واحدة من الميتوكوندريا المصابة، وقد تكون بها مايعرف باسم منظومة أشباه البلورات *paracrystalline array*. كما يلاحظ تحلل الحواجز الداخلية للميتوكوندريا. كما يوضح الشكل خريطة عائلة خاصة بتوريث هذا المرض.



(شكل ١٣٥)

المرض الوراثى (MERRF)

فوق: صورة بالمجهر الالكترونى للميتوكوندريا الموجودة فى الألياف العضلية للمصاب - الحواجز الداخلية للميتوكوندريا متآكلة، كما تشاهد تراكيب شبه بلورية ممتدة بداخلها.

تحت: خريطة عائلة لتوريث مرض MERRF تزيد شدة الحالة المرضية مع زيادة نسبة حمض DNA الذى أصابه الطفور.

ثانى عشر: الأمراض السرطانية والتغير فى المادة الوراثية:

أوضحنا فيما سبق أمثلة لأمراض وراثية تصيب الإنسان ينتج كل منها عن تغير فى المادة الوراثية كأن يحدث طفرة نقطية *Point mutation* أو تضخيم الجينات *Gene Amplification* أو الانتقال *Translocation* أو غير ذلك. ويوضح الجدولان الآتيان طرزا من السرطانات وارتباطها بحدوث تغيرات معينة فى الجينات والكروموسومات.

Representative Oncogenes of Human Tumours

Oncogene	Type of cancer	Activation mechanism
abl	Chronic myelogenous leukemia, acute lymphocytic leukemia	Translocation
bcl-2	Follicular B-cell lymphoma	Translocation
E2A/ pbx1	Acute lymphocytic leukemia	Translocation
*erb*B-2	Breast and ovarian carcinomas	Amplification
gip	Adernal cortical and ovarian carcinomas	Point mutation
gli	Glioblastoma	Amplification
gsp	Pituitary and thyroid tumours	Point mutation
hox-11	Acute T-cell leukemia	Translocation
lyl	Acute T-cell leukemia	Translocation
c-myc	Burkitt's lymphoma	Translocation
c-myc	Breast and lung carcinomas	Amplification
L-*myc*	Lung carcinoma	Amplification
N-*myc*	Neuroblastoma, lung carcinoma	Amplification
PML/RARα	Acute promyelocytic leukemia	Translocation
PRAD1	Parathyroid adenoma	Translocation
PRAD1	Breast carcinoma	Amplification
*ras*H	Thyroid carcinoma	Point mutation
*ras*K	Colon, lung pancreatic, and thyroid carcinomas	Point mutation
*ras*N	Acute myelogenous and lymphocytic leukemias, thyroid carcinoma	Point mutation
ret	Thyroid carcinoma	DNA rearrangement

Some malignancies associated with specific chromosomal rearrangements.

chromosomal rearrangements	Disease
del (1) (p32–36)	Neuroblastoma
t(1;3) (p36;q21)	Acute non-lymphocytic leukaemia (ANLL)
del (1) (p12– p22)	Malignant melanoma
t(1;19) (q23;p13.3)	Acute lymphatic leukaemia (ALL)
t(2;8) (p12;q24)	Burkitt lymphoma (BL)
t(2;11) (p21;q23)	ANLL, myelodysplasia (MD)
del(3) (p14;p23)	Bronchial carcinoma
t(3;8) (p21;q12)	Mixed tumour of parotid
t(4;11) (p21;q23)	ALL
i(5p)	Bladder carcinoma
i(6p)	Malignant melanoma, retinoblastoma
t(6;9) (p23;q24)	ANLL
t(6;14) (q21;q24)	Ovarian carcinoma
del(7) (q22;q36)	ANLL, MD
t(8;14) (p24.1;q32.3)	BL, ALL-L3
t(8;21) (q22;q22)	ANLL-M2
t(8;22) (q24;q11)	BL, ALL-L3
t(9;11) (p21;q23)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(9;22) (p34;q11)	Chronic myeloid leukaemia (CML), ALL, ANLL
del(11) (p13)	Wilms tumour
t(11;17) (q23;q25)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(11;19) (q23;p13)	ANLL
t(11;22) (q24;q12)	Ewing sarcoma
i(12p)	Testicular carcinoma
del(12) (p11–p13)	ANLL
del(13) (q14.1)	Retinoblastoma
t(14;18) (q32.3;q21.3)	Malignant lymphoma (ML)
inv(14) (q11;q32)	T-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
del(14) (q22;q24)	B-cell CLL
t(15;17) (q22;q21)	ANLL-M3
inv(16) (p13;q22)	ANLL-M4EO
del(16) (q22)	ANLL-M4EO
i(17q)	CML, ANLL, ML
del(20) (q11)	Polycythaemia vera, MD, ANLL
del(22) (q11)	Meningioma, glioma

del = deletion
t = translocation
i = isochromosome
Inv = inversion

١ - ورم شبكة العين *Retinoblastoma* :

هذه حالة سرطانية تصيب شبكية العين (شكل ملون ١٣٦). وقد أوضحت الدراسات العلمية أنه فى الأشخاص الأصحاء يوجد جينان *Rb* مثبطان لورم شبكية العين *Suppressor genes* يقعان على الذراع الطويلة لكل من الكروموسومين رقم ١٣ (*13q14*)، وهما يحميان الإنسان من حدوث ورم الشبكية. أما حدوث المرض فيلزمه أن يرث الطفل طفرة فى أحد الجينين المثبطين لورم شبكية العين فى الخلايا التناسلية لأحد الوالدين، ثم حدوث طفرة تثبط الجين الآخر فى خلية جسمية من خلايا شبكية العين، وذلك فى مرحلة تالية.

وهناك طراز آخر من ورم شبكية العين لا علاقة له بالتوريث، ولكى يظهر المرض يشترط حدوث طفرتين فى نفس الخلية الجسمية للجينين *Rb* الموجودين بها (شكل ملون ١٣٦). وبالطبع فإن هذا المسار ضئيل الاحتمال، وعلى ذلك فإن حالات حدوث ورم الشبكية بهذا الأسلوب أكثر ندرة.

وطفرة الجين فى مرض (ورم شبكية العين) تحدث غالبا عن طريق بتر جزء من الكروموسوم *Deletion* (شكل ملون ١٣٧). وكان العلماء استطاعوا فى أوائل الثمانينيات استخدام مجسات الحمض النووى *DNA probes* لتحديد جين المرض.

وقد استطاع أطباء عيادة لطب العيون والأذن فى مدينة بوسطن الأمريكية فى عام ١٩٨٦ فصل الجين المسئول عن المرض.

ثالث عشر: الفيروسات والأمراض السرطانية :

يوضح الجدولان الآتيان عائلات الفيروسات التى تتكون مادتها الوراثية من *DNA* أو من *RNA*، والأمراض التى يسببها كل من هذه الفيروسات.

Classification of DNA viruses and their diseases

Family	Viruses	Diseases
Poxviruses	variola molluscum	smallpox, molluscum contagiosum
Herpesviruses	herpes simplex varicella-zoster	herpes, chickempox, shingles
	cytomegalovirus	infection in the immunocopromised
	EB virus	infectious mononucleosis
	HHV6	exanthema subitum
Adenoviruses	adenoviruses	sore throat, conjunctivitis
Hepadnaviruses	hepatitis B	hepatitis
Papovaviruses	papilloma JC virus	warts, progressive multifocal leucoencephalopathy
Parvoviruses	B19	erythema infectiosum, haemolytic crises

Classification of RNA viruses and their diseases

Family	Viruses	Diseases
Orthomyxoviruses	influenza	influenza
Paramyxoviruses	Parainfluenza, Respiratory syncytial } Measles mumps	respiratory infection Measles mumps
Coronaviruses	coronavirus	respiratory infection
Rhabdoviruses	rabies	rabies
Picornaviruses	enteroviruses rhinoviruses hepatitis A	Meningitis, paralysis colds hepatitis
Caliciviruses	Norwalk virus	gastroenteritis
Togaviruses	Alphaviruses (Group A arboviruses) rubivirus	encephalitis and haemorrhagic fevers rubella
Flaviviruses	Flaviviruses (Group B arboviruses)	encephalitis and haemorrhagic fevers
Bunyaviruses	some arboviruses hantavirus	encephalitis and haemorrhagic fevers fever, renal involvement
Reoviruses	rotavirus	gastroenteritis
Arenaviruses	lymphocytic choriomeningitis, Junin, Machupo viruses, Lassa virus }	Meningitis haemorrhagic fevers
Retroviruses	HTLV I, II HIV-I, 2	T-cell leukaemia-lymphoma, paresis AIDS
Filoviruses	Marburg virus Ebola virus	Marburg disease Ebola haemorrhagic fever

وكان العالمان *Ellerman and Bang* قد أوضحا فى عام ١٩٠٨ أن مرض *erythroid leukemia* يمكن أن ينتقل فى الدجاج عن طريق رشيح خال من الخلايا *cell-free filtrate*. ولم يتضح فى ذلك الوقت المبكر مغزى هذه النتائج خاصة أن ذلك المرض لم يكن معروفا أنه طراز من السرطان. وفى الفترة بين عامى ١٩١٠ ، ١٩١٤ أوضح العالم الشهير *Peyton Rous* أن مستخلصا من ورم فى دجاج *Plymouth Rock* إذا نقل إلى دجاج سليم نما إلى ورم جديد. كما أوضح العالم بتنر *Bittner* أن هناك ما سمى عامل اللبن *milk factor* فى لبن سلالة معينة من الفئران يمكن أن يسبب سرطان الثدى لصغار الفئران التى تتغذى على لبن الأم. وأوضحت دراسات العلماء الثلاثة *R. Dulbecco, D. Baltimore, H. Temin*، تفاعل الفيروس السرطاني مع حمض *DNA* بالنواة، وحصلوا فى عام ١٩٧٥ على جائزة نوبل.

وقد أوضحت هذه التجارب والدراسات مجتمعة أن فيروسات معينة يمكن أن تسبب مرض السرطان، وكيف تؤثر هذه الفيروسات على الحمض النووى للخلية المصابة. وأن السبب فى ظهور الأورام فى التجارب السابقة يرجع إلى إنتقال فيروس سرطاني من فرد مريض إلى فرد سليم.

ويوضح الجدول الآتى بعض الفيروسات التى تسبب السرطان فى الدجاج والفئران والجرذان والقردة. ويوضح هذا الجدول الأساس الذى تعتمد عليه تسمية الجين السرطانى *Oncogene* بواقع ثلاثة أحرف.

Some transforming retroviruses, the species affected, the tumour formed and the oncogene responsible

Virus	Species	Virus induced tumour	Oncogene
Rous sarcoma	Chicken	Sarcoma	*src*
Avian erythroblastosis	Chicken	erythroleukaemia	*erb*-B
Avian myeloblastosis	Chicken	Myeloblastic leukaemia	*myb*
Avian myelocytomatosis	Chicken	Myelocytoma, sarcoma	*myc*
Abelson leukaemia	Mouse	Pre-B cell leukaemia	*abl*
FBJ murine osteosarcoma	Mouse	osteosarcoma	*fos*
Moloney murine sarcoma	Mouse	sarcoma	*mos*
Harvey murine sarcoma	Rat	sarcoma	Ha-*ras*
Kirsten murine sarcoma	Rat	sarcoma	Ki-*ras*
Simian sarcoma	Monkey	sarcoma	*sis*

ويوضح الجدول الآتى مجموعة من فيروسات الحمض النووى *DNA* والسرطانات التى تحدثها فى الإنسان.

Human DNA viruses implicated in carcinogenesis

Virus family	Type	Tumour
Papova	Papilloma (HPV)	Warts (plantar & genital), urogenital cancers (cervical, vulvar & penile), skin cancer
Herpes	Epstein-Barr (EBV)	Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, lymphomas in immunocompromised hosts
	Cytomegalovirus (CMV)	Kaposi's sarcoma
Hepadna	Hepatitis B (HBV)	Hepatocellular carcinoma

ويوضح الجدول الآتى مجموعة من فيروسات الحمض *DNA* والسرطانات التى تحدثها فى الدجاج والفئران والرئيسيات والإنسان.

Oncogenic retroviruses, their hosts and associated tumours

Host	Virus	Tumour/disease
Chickens	Rous sarcoma virus	Sarcoma
	Avian leukosis virus	Avian leukaemia
Mice	Murine sarcoma virus	Sarcoma
	Murine leukaemia virus	Leukaemia
	Mouse mammary tumour virus	Breast cancer
Primates	Simian sarcoma virus	Sarcoma
	Gibbon ape leukaemia virus	leukaemia
Humans	Human T-cell lymphotrophic viruses (HLTV)	T-cell leukaemia
	Human immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1)	Kaposi's sarcoma

رابع عشر: الوراثة والاستجابة للعقاقير *Pharmacogenetics*:

يرجع الفضل في ابتكار لفظ *Pharmacogenetics* بمعنى العلاقة بين الخصائص الوراثية ونمط الاستجابة للعقاقير إلى العالم *Vogel* الذي استخدمه لأول مرة في عام ١٩٥٩. إلا أن أول من لاحظ هذا الارتباط هو طبيب الأنف والأذن والحنجرة *otorhinolaryngologist* الياباني عام ١٩٤٦ عندما كان يعالج لثة طفلة عمرها ١١ عامًا وقام بتطهير الجرح باستخدام فوق أوكسيج الهيدروجين *hydrogen peroxide* ولاحظ تلون الجرح بلون بني مسود وعدم تصاعد فقاقيع، وذلك على عكس المعتاد. واستنتج هذا الطبيب الياباني أن خلايا الدم الحمراء لهذه الطفلة يعوزها إنزيم كاتاليز *catalase* الذي يقوم بتكسير مركب فوق أوكسيج الهيدروجين إلى ماء وتتصاعد فقاعات الأوكسجين وفقا للمعادلة:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

ففي غياب إنزيم كاتاليز يظل فوق أوكسيج الهيدروجين على حالته ويؤكسج الهيموجلوبين إلى مركب *methaemoglobin* داكن اللون. وأوضحت الدراسات التالية سلامة هذا التفسير وسميت الحالة المرضية باسم غياب الكاتاليز *acatalasia*. كما عرف أنها ترجع إلى جين متنح يقع على كروموسوم جسمي *autosomal recessive trait*.

وفي مثال آخر وجد أن عقار (أيزونيازيد *isoniazid*) الذي يستخدم لعلاج التدرن *tuberculosis* تختلف الاستجابة له بين الأفراد اعتمادا على أسباب جينية. فهذا العقار يمتص من الأمعاء إلى الدم حيث يرتفع مستواه. وهنا يمكن تصنيف الأفراد إلى مجموعتين: في المجموعة الأولى التي يتوفر لديها إنزيم *N-acetyl-transferase* يتم تثبيط العقار بسرعة ثم إخراجه من الجسم، ويوصف هؤلاء بأنهم *rapid inactivators*، ويسبب ذلك لهم أعراضا جانبية مثل الالتهاب العصبي *polyneuritis* وأعراضا مرضية أخرى تشبه تلك الخاصة بمرض اللويس *Systemic Lupus Erythematosus*، وهؤلاء يوجد لديهم الجين المتنحي بصورة مزدوجة وهو أيضا يقع على كروموسوم جسمي *autosomal*.

ويتم تثبيط العقار عن طريق إضافة مجموعة أسيتيل إليه فيما يعرف باسم *acetylation* وفقًا للمعادلة الآتية:

CO-HN.NH$_2$ → CO-HN.NH-CO.CH$_3$

Isoniazid → Acetyl-Isoniazid

كذلك نجد استجابات مختلفة بالنسبة لعقار (ساكسينيل كولين) *Succinylcholine* الذي يستخدم في العمليات الجراحية حيث يعمل على ارتخاء العضلات *muscular relaxation* لفترة قصيرة ويكسره إنزيم في بلازما الدم يعرف باسم *pseudocholinesterase*. إلا أنه في بعض الأشخاص يقل وجود هذا الإنزيم مما يجعل التخلص من العقار في الدم يتم بمعدل بطيء، وهذا يطيل من فترة الارتخاء العضلي عما هو في الحالة السوية مما يحتم استخدام التنفس الصناعي لمدة أطول عند التعامل مع هؤلاء الأفراد. وقد يغيب هذا الإنزيم كلية في بعض الأفاد عندما يوجد الجين المتنحي بصورة مزدوجة.

وفي حالة عقار بريماكين *Primaquine* المستخدم لعلاج مرضى الملاريا لوحظ أنه يؤدي في بعض الأفراد إلى تكسر خلايا دمهم الحمراء ودكنة لون البول حتى إنه يصبح أسود اللون، وتنخفض نسبة الهيموجلوبين لديهم ويصاب الفرد بمرض اليرقان *jaundice* وترجع هذه الحالة إلى نقص إنزيم *glucose-6-phosphate dehydrogenase*. وجين هذا الإنزيم متنح ويقع على الكروموسوم (*X*). ويؤدي نقص هذا الإنزيم لدى هؤلاء الأفراد إلى المشاكل نفسها في حالة تناول الفول *fava beans* كغذاء، وتعرف الحالة المرضية باسم *favism* وكذلك عند تعاطي عقاقير *Phenactin, Nitrofurantoin, Sulphonamides*.

كذلك توجد استجابات مختلفة لدى الأفراد الذين يتعاطون الكحول. ففي الحالة السوية يقوم الكبد بتحويل الكحول إلى مركب أسيتالدهيد *acetaldehyde* باستخدام إنزيم *alcohol dehydrogenase (ADH)* ثم يجرى تكسير للأسيتالدهيد باستخدام إنزيم *acetaldehyde dehydrogenase (ALDH)*. وهناك نظيران *2 isozymes* من هذا الإنزيم الأخير، أولهما *ALDH₁* يوجد في أرضية سيتوبلازم الخلية، والثاني هو *ALDH₂* يوجد في الميتوكوندريا. وقد عزى عدم تحمل بعض الأفراد أو بعض المجاميع البشرية – مثل سكان الشرق الأقصى الآسيويين – لتعاطي الكحول إلى نقص إنزيم *ALDH₂* حيث يكون احمرار الوجه بشدة *flushing* من ضمن مظاهر الحساسية لتعاطي الكحول. وقد ساعد ذلك على عدم شيوع أمراض الكبد المتعلقة بتعاطي الكحول لدى هؤلاء.

كذلك لوحظ استجابات مختلفة بين الأفراد تعتمد على اعتبارات وراثية عند تعاطي عقار *Phenylbutazone* المستخدم لدى المصابين بالتهاب المفاصل *arthritis*، وعقار *Debrisoquine* المستخدم لدى المصابين بضغط الدم العالي *hypertension*.

خامس عشر : الوراثة والاستجابة للمؤثرات البيئية *Ecogenetics* :

يرجع الفضل في ابتكار لفظ *Ecogenetics* – بمعنى العلاقة بين الخصائص الوراثية ونمط الاستجابة للمؤثرات البيئية المختلفة – إلى العالم *Brewer* الذي استخدمه لأول مرة في عام ١٩٧١

ويتعرض الإنسان لكثير من المؤثرات البيئية الضارة. وقد تكون هذه المؤثرات فيزيائية كالإشعاع، أو كيميائية مثل العقاقير أو الأطعمة، أو بيولوجية كالطفيليات. والمهم في هذا السياق هو أن تأثر الأفراد بهذه المؤثرات يختلف اعتمادا على بعض الاعتبارات في البناء الوراثي. فهناك أفراد يكون لديهم اضطراب في بناء جينات معينة يتولد عنه نقص في إنتاج مركبات لازمة للتعامل مع مؤثر بيئي معين، وبذا يتفاقم تأثير هذا المؤثر البيئي.

والجدول الآتي يوضح أمثلة لذلك :

Ecogenetics : genetic varation in susceptiblity to environmental agents

Environmental agent	Genetic susceptibility	Disease
UV light	fair complexion	skin cancer
Drugs		
Foods		
fats	hypercholesterolaemia	atherosclerosis
fava beans	G6PD deficiency	favism
gluten	gluten sensitivity	coeliac disease
salt	Na-K pump defective	hypertension
milk	lactase deficiency	lactose intolerance
alcohol	atypical ADH	alcoholism
oxalates	hyperoxaluria	renal stones
fortified flour	haemochromatosis	iron overload
Inhalants		
dust	α1-antitrypsin deficiency	emphysema
smoking	AHH inducibility	lung cancer
Allergens	atopy	asthma
Infections		
	defective immunity	diabetes mellitus? spondylitis?

سادس عشر: أمراض وراثية أخرى

١ - مرض الزهايمر *Alzheimer disease*:

اكتشف هذا المرض طبيب ألماني يدعى (ألويس الزهايمر) *Alois Alzheimer* في عام ١٩٠٦، وذلك عند فحص حالة مريضة تدعى *D. Auguste*. ويعاني المصاب بهذا المرض من فقد الذاكرة *dementia* بشكل متعاظم بما يفقده التواصل مع الآخرين ويؤثر بالسلب على مسار حياته. وهناك بعض الدلائل على أن أحد حالاته تورث وهذا ما يعرف باسم *Familial Alzheimer s disease (FAD)*. ومن شواهد هذا المرض ترسب مادة أميلودية ضارة بالخلايا العصبية تعرف باسم *Amyloid-ß-peptide (AP)* خارج الخلايا العصبية تنتج عن تكسر مركب أولي يعرف باسم *ß-amyloid precursor protein (APP)*.

وقد أوضحت الدراسات العلمية أن أحد طرز هذا المرض يرجع إلى طفرة تؤدي إلى خلل في تكوين بروتين يعرف باسم *Presenilin* يشكل مستقبل غشائي *receptor* يرتبط بحويصلات جهاز جولجي.

وفي عام ١٩٩١ اكتشف علماء مستشفى سان ميري *St. Mary s hospital* بجامعة لندن - والتي عملت فيها موفدا في مهمة علمية، وهي أيضا المستشفى الذي اكتشف فيه ألكسندر فلمنج دور البنسلين في القضاء على الميكروبات - أن الجين الطافر المسئول عن إنتاج البروتين *APP* يقع على الكروموسوم رقم (٢١)، وهو جين سائد. وسرعان ما كشف العلماء عن أن الجين السائد *Presenilin-1(PS1)* والجين السائد *Presenilin-2(PS2)* خلف الإصابة المبكرة بالمرض، وأن الجين الأول يقع على الكروموسوم رقم (١٤)، والجين الثاني يقع على الكروموسوم رقم (١).

وقد أوضحت الدراسات العلمية أن الجين الخاص بنسبة كبيرة من حالات هذا المرض هو الجين *Apolipoprotein E-gene (APOE)* الذي يقع على الكروموسوم رقم (١٩). وقد اكتشفه علماء البيولوجيا في (جامعة ديوك) *Duke University* بقيادة العالم (آلن روزس) *Allen Roses*.

وتقول بعض الدراسات إن بروتينا يعرف باسم *tau* يعزى إليه اضطراب الأنيبيبات الدقيقة *microtubules* في محاور الخلايا العصبية فيما يعرف باسم *tangle*. وان ذلك يؤدي إلى المشاكل العصبية المتعلقة بالمرض.

على أن بعض المتخصصين في الأمراض العصبية يعتقدون أن فيروسا يقف خلف الإصابة بالمرض.

ولا زال العلماء يحاولون كشف الأسرار وراء الإصابة بهذا المرض الذي كان قد أصاب الرئيس الأمريكي الأسبق (رونالد ريجان) صاحب حرب النجوم والذي قضى على الاتحاد السوفيتي بلا حرب.

٢ - مرض التليف الحوصلي *Cystic Fibrosis*:

من أعراض هذا المرض تكون كميات كبيرة من المخاط عالي اللزوجة في الرئات، ويسبب ذلك صعوبة في التنفس وسعالا شديدا، كما تصاب الرئات بالبكتيريا الممرضة وبالتهاب رئوي. كذلك يتراكم المخاط عالي اللزوجة في القناة الهضمية والبنكرياس مما يؤدي إلى مشاكل في هضم الغذاء. كما تزداد ملوحة العرق، وكثيرًا ما يحدث انسداد في القنوات التناسلية مما يؤدي إلى العقم. ويمكن تخفيف الأعراض عن طريق علاج طبيعي يساعد على سحب المخاط من القنوات التنفسية وإعطاء بديل عن إنزيمات البنكرياس وكذا باستخدام المضادات الحيوية. وفي معظم الأحوال يتوفى المصاب بالمرض وهو في حوالي سن الثلاثين عاما.

ويمكن التعرف إلى وجود الحالة في الأجنة عن طريق تقنيتي *Amniocentesis & Chronic Villus Sampling*، اللتين سيشار إليهما في الفصل السابع، ويلاحظ أن غشاء الكوريون يتكون قبل الأمنيون مما يعطي تقنية *Chronic Villus Sampling* ميزة استخدامها في المرحلة المبكرة من التكوين الجنيني. والتحليل ذو الأهمية هنا هو لمتشابهات الإنزيمين *isozymes of alkaline phosphatase & gamma glutamyltranspeptidase*.

وفي عام ١٩٨٩ تمكن كل من *Francis Collins* من جامعة متشجان و *Lap-Chee Tsui* من مستشفى تورنتو لأمراض الأطفال من تحديد موقع الجين المسئول عن المرض، حيث وجدا أنه يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم (٧)، وبالتحديد في الموقع

(*7q31*). وقد تم فى هذا العام عزل الجين – وهو متنح – ومعرفة تتابعاته. وينتج الجين السليم بروتينا فى الغشاء الخلوى اسمه *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* يقوم بتنظيم مرور أيونات الكلور (Cl^-) من خلال ما يسمى ممرات الكلور *Chloride Channels* إلى خارج الخلية وفق آلية معينة (شكل ملون ١٣٨). وفى الحالة المرضية التى فيها يكون الجين طافرًا يتكون بروتين غير سوي، وبالتالى تحتجز أيونات الكلور مما يؤدى إلى تراكم المخاط غليظ القوام. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن الخلل فى البروتين الناتج عن الجين الطافر يرجع فى الأغلب إلى نقص الحمض الأمينى *phenylalanine* بسبب فقدان قاعدتين نيتروجينيتين فى الشفرة رقم (٥٠٨) الدالة على هذا الحمض الأمينى (شكل ملون ١٣٩).

وفى عام ١٩٩٢ أمكن تحديد وجود جين المرض باستخدام مجسات الحمض النووى *DNA-probes* فى أجنة مبكرة يتكون كل منها من ثمانية خلايا فقط *eight-celled embryo*، والناتجة عن إخصاب فى الزجاج لخلايا جنسية من أبوين حاملين لجين المرض *Carriers* بحيث لا يزرع فى رحم الزوجة إلا الأجنة التى لا تحتوى على جين المرض أو تلك التى تحتوى على نسخة واحدة منه.

وفى عام ١٩٩٣ أجريت محاولة للعلاج الجينى لهذا المرض.

٣ - الأمراض الوراثية للكولاجين:

الكولاجين هو أكثر البروتينات وفرة بالجسم، فهو يكون أكثر من ٦٠٪ من بروتينات العظم والغضاريف، ويكون ٥٠ – ٩٠٪ من الوزن الجاف للجلد والأربطة والأوتار، كما يدخل فى تركيب الأسنان والأعين وبطانة الأوعية الدموية، كما يكون جزءًا أساسيًا من النسيج الضام الذى يربط بين الخلايا والأنسجة.

ويتكون الكولاجين بصفة أساسية من ثلاثة أحماض أمينية هى *glycine, proline, hydroxyproline*

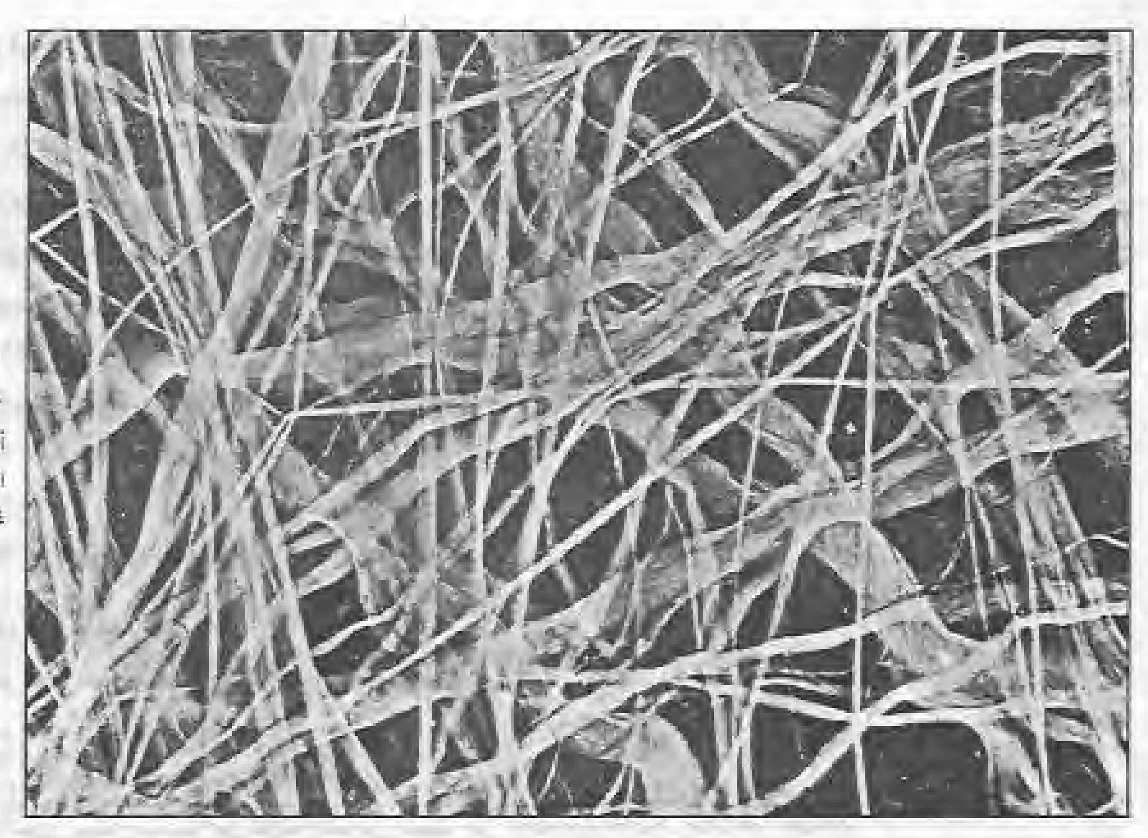
وتتنوع طرز الكولاجين، ويعطى كل طراز رقمًا لاتينيا للدلالة عليه مثل *I, II, III, IV* وهكذا. كما تتفاوت درجة تعقد بناء هذه الطرز إلى حد كبير.

وهناك طرز مختلفة من الخلايا تكون الوحدات البنائية للكولاجين منها: الخلايا الليفية *Fibroblasts* الخلايا العظمية *Osteoblasts*، الخلايا الغضروفية *Chondroblasts*، الخلايا السنية *Odontoblasts*، ألياف العضلات اللاإرادية *Smooth Muscle Fibres*، الخلايا الشبكية *Reticular cells* خلايا شفان *Schwann cells*، الخلايا الكبدية *Hepatocytes* الخلايا البطانية *Endothelial cells*، والخلايا الطلائية *Epithelial cells*.

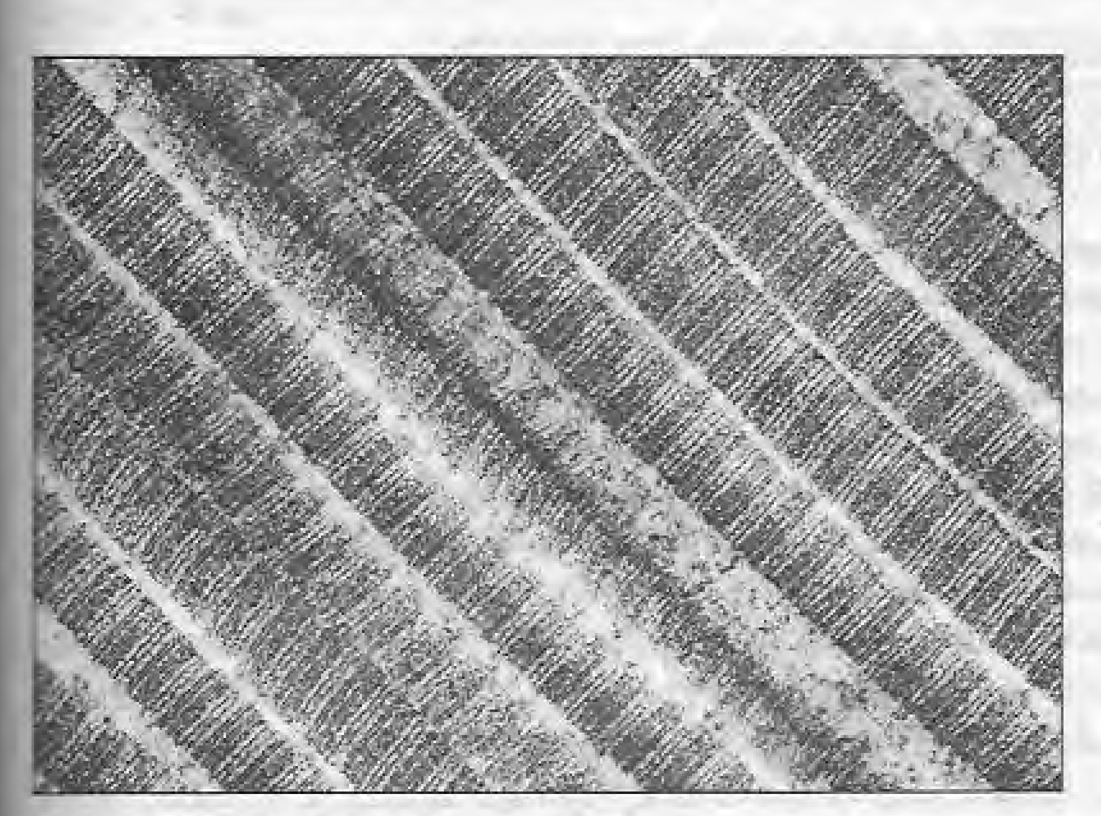
ويوضح شكل ١٤٠ ألياف الكولاجين *Collagen Fibres* التى تدعم غشاء المساريقا الذى يربط الأمعاء. وتتكون كل ليفة من لييفات *Fibrils* كما تبدو بالمجهر الإلكترونى (شكل ١٤١). ويوضح شكل ١٤٢ خطوات تكوين لييفات الكولاجين التى تبدأ داخل الخلية وتتواصل خارج الخلية.

وكما سبق القول تتكون ألياف *Fibres* الكولاجين من لييفات *Fibrils* وتتكون هذه الليفات من جزيئات تعرف باسم *tropocollagen* يتكون الجزىء الواحد منها من ثلاث سلاسل من الأحماض الأمينية يبلغ الوزن الجزيئى لكل منها حوالى ١٠٠،٠٠٠، وتتماثل اثنتان من هذه السلاسل فى التركيب، وتعرف كل منهما باسم *alpha 1*، وهما تنتجان عن نفس الجين، وتعرف السلسلة الثالثة باسم *alpha 2* وهى تنتج عن جين آخر. وتلتف السلاسل الثلاث على بعضها لتكون ما يسمى (الحلزون الثلاثى *triple helix*) (شكل ١٤٢، وشكل ملون ١٤٣). وتبدو جزيئات التروبوكولاجين المخلقة حديثا ذات جوانب مفككة غير منتظمة *ragged*. وتقوم إنزيمات *Peptidases* بقطع هذه الجوانب (راجع شكل ملون ١٤٣). وتنتظم جزيئات التروبوكولاجين معا وفق نظام خاص لتكون لييفات الكولاجين (راجع شكل ١٤٢).

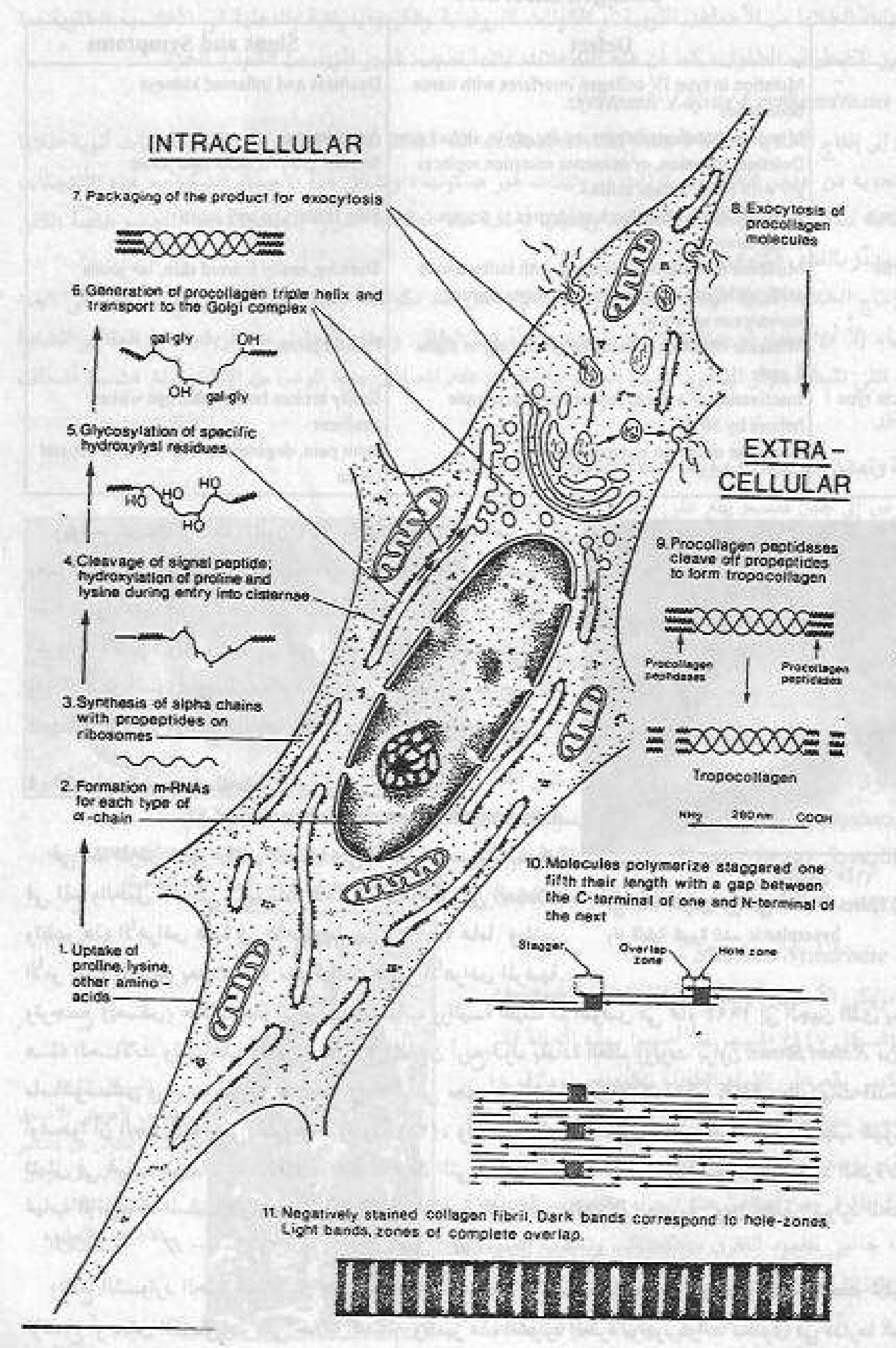
وهناك العديد من الطفرات التى تصيب الجينات المسئولة عن تكوين الكولاجين، وتؤدى هذه الطفرات إلى مشاكل صحية (انظر الجدول).



(شكل ١٤٠)
ألياف الكولاجين
التي تدعم
غشاء المساريقا



(شكل ١٤١)
صورة بالمجهر الالكتروني
توضح التركيب الدقيق
لليفات الكولاجين

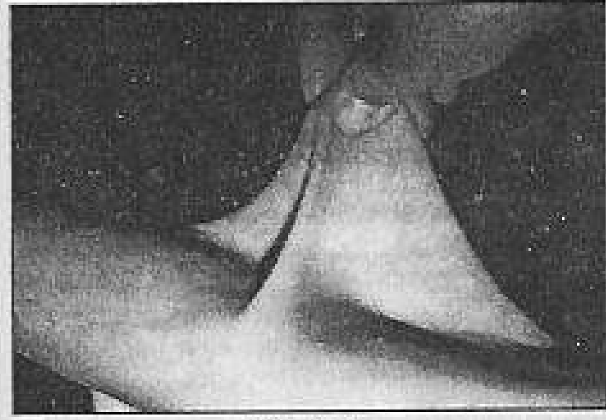


(شــكل ١٤٢)
رسم يوضح خطوات قيام الخلية الليفية Fibroblast ببناء مكونات ألياف الكولاجين ثم مايستتبع ذلك من خطوات خارج الخلية تستخدم فيها المكونات التي أفرزتها الخلية في بناء لييفات الكولاجين

Collagen Disorders

Disorder	Defect	Signs and Symptoms
Alport syndrome	Mutation in type IV collagen interferes with tissue boundaries	Deafness and inflamed kidneys
Aortic aneurysm	Missense mutation substitutes *arg* for *gly* in alpha1 gene	Aorta bursts
Chondrodysplasia	Deletion, insertion, or missense mutation replaces *gly* with bulky amino acids	Stunted growth, deformed joints
Dystrophic epidermolysis bullosa	Collagen fibrils that attach epidermis to dermis break down	Skin blisters on any touch
Ehlers-Danlos syndrome	Missense mutations replace *gly* with bulky amino acids; deletions or missense mutations disrupt intron/exon splicing	Stretchy, easily scarred skin, lax joints
Osteoarthritis	Missense mutation substitutes *cys* for *arg* in alpha 1 gene	Painful joints
Osteogenesis imperfecta type I	Inactivation of a allele reduces collagen triple helices by 50%	Easily broken bones; blue eye whites; deafness
Stickler syndrome	Nonsense mutation in procollagen	Joint pain, degeneration of vitreous gel and retina

ويوضح كل من (الشكل الملون ١٤٤ والشكل ١٤٥) شخصا مصابا بعـرض (إهلـرز دانلـوس) *Ehlers Danlos Syndrome* الناتـج عن طفرة تحول دون قطع الأطـراف المفككة وغير المنتظمة من جزيئات التروبوكولاجين، ويؤدى هذا إلى عدم انتظام جزيئات التروبوكولاجين وفق النسـق السوى. وبذلك يفقد الكولاجين قدرته على مقاومة الشد *tensile strength* ويصبح مطاوعا للتمدد والانبساط *too stretchy*.



(شـكل ١٤٥)
فى حالة المرض الوراثى Ehlers-Danlos يكون الجلد عالى المرونة وله قابلية كبيرة للشد hyperplastic

٤ - التصلب الضمورى للعضلات
Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS):

فى هذا المرض تظهر دلائل التحلل على الخلايا العصبية الحركية فى المخ والحبل الشوكى، ويستتبع ذلك ضعف وشلل فى العضلات وتظهر هذه الأعراض عادة فى الأعمار ما بين ٣٥- ٧٠ عاما. وينتهى الأمر بوفاة المصاب بعد ٣ – ٥ سنوات من ظهور الأعراض المرضية.

وترجـع (بعـض) حالات هذا المرض إلى أسـباب وراثيـة حيث تم التوصل فى عام ١٩٩٣ إلى الجين الذى يسـبب هذا المرض فى هـذه الحـالات وذلك على يد فريق من ٣١ عالما من أربع دول بقيادة العالم روبرت براون *Robert Brown* من المستشـفى العام فى ماساشوسـتس وروبرت هورفتز *Robert Horvitz* فى معهد ماساشوسـتس للتكنولوجيا (*MIT*) بالولايات المتحدة الأمريكية، حيث أوضحوا أن الجين يقع على الكروموسـوم رقم (٢١)، وأن أى عدد من الطفرات التى قد تصيبه يسـبب ظهور الحالة المرضية التى تتمثل فى غياب إنزيمات *Superoxide dismutases* التى تسـاعد على تخليص الجسـم من الشـوارد الحرة *Free radicals*. ويؤدى غياب الإنزيمات السـليمة إلى زيادة تراكم الشوارد الحرة التى تضر بالخلايا العصبية. ومن أمثلة الشوارد الحرة:

$$OH^{\bullet} - O_2^{\bullet} - CCl_3^{\bullet} - H^{\bullet} - HOO^{\bullet}$$

وتنتج الشـوارد الحرة تلقائيا من خلال العمليات الحيوية والطبيعية بالجسـم، وكذلك تنشـأ تحت تأثير مؤثرات بيئية مثل الإشعاع أو بعض الكيماويات على خلايا الجسم. وتتميز هذه الشوارد الحرة بوجود ذرات تحتوى فى مدارها الخارجى على إلكترون

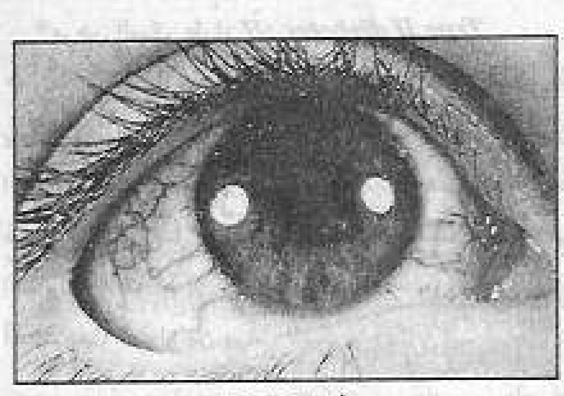
فردى (*single-unpaired*)، وبذا فهى تكون غير مستقرة *unstable* ونشطة كيميائيا *reactive* فتدخل فى سلاسل من التفاعلات الكيميائية مع محتويات الخلايا من الأحماض النووية أو المكونات البروتينية والكربوهيدراتية والدهنية فى الأغشية الخلوية مما يسبب العديد من طرز الاضطراب الخلوى، كما أن هذه التفاعلات ذاتها تسبب ظهور المزيد من الشوارد الحرة.

٥ - الذئبة الحمراء *Systemic Lupus Erythematosus*:

يرجع هذا المرض إلى إنتاج الخلايا اللمفية لأجسام مضادة *antibodies* ضد الجسم نفسه، وبمعنى أدق ضد أنتجنات أنوية خلايا الشخص نفسه وما تحويه من حمض *DNA* وهستونات وبروتينات غير هستونية، وتشكل هذه الأجسام المضادة مع هذه الأنتجنات ما يعرف باسم (معقدات مناعية *Immune Complexes*). ويسبب ترسب هذه المعقدات أضرارًا بمختلف أعضاء الجسم خاصة الكلى حيث يصبح الفرد مهددًا بالفشل الكلوى.

ومن الواضح إن إنتاج الخلايا اللمفية لهذه الأجسام المضادة التى تعمل ضد مكونات جسم الفرد ذاته يرجع إلى خلل فى البناء الجينى لهذه الخلايا، إلا أن العلماء لم يستطيعوا بعد تحديد طبيعة هذا الخلل. ويعتمد التعامل مع المريض على العقاقير المضادة للالتهاب، وتلك التى تثبط الجهاز المناعى. ومن الجدير بالذكر أن عدد المصابين بهذا المرض من الإناث يبلغ عشرة أضعاف المصابين به من الذكور.

٦ - اختلاج الحركة وتمدد الأوعية الدموية *Ataxia telangiectasia*:



▲(شكل ١٤٦)
فى حالة العرض الوراثى ataxia telangiectasia تتمدد الشعيرات الدموية فى بياض العين (غشاء الملتحمة).

يعزى هذا المرض إلى جين متنح يقع على أحد الكروموسومات الجسمية *autosomal recessive*، وتظهر أعراضه على الأطفال فى صورة عدم اتزان حركى يعزى إلى المخيخ *cerebellar ataxia*، كما تصاب الشعيرات الدموية فى بياض العين (*conjunctiva*) بالتمدد (شكل ١٤٦) وكذا تلك الموجودة بالأذنين والوجه (*ocuulocutaneous telangiectasia*)، فضلا عن قابلية كبيرة للأمراض الميكروبية خاصة تلك التى تصيب الرئتين. ومن أهم الدلائل المشخصة لهذه الحالة المرضية انخفاض مستوى الأجسام المضادة *IgA* وكذلك *IgG* وخلل الغدة التيموسية *hypoplastic thymus*. وكثيرا ما يصاب المريض بسرطان الدم *leukaemia* والغدد اللمفاوية. ومن الشواهد الكروموسومية لهذا المرض حدوث شذوذ كروموسومى ممثلا فى الكسور *breaks* والفرجات *gaps*.

٧ - عرض مارفان *Marfan Syndrome*:



(شكل ١٤٧)
الرئيس الأمريكى الأسبق ابراهام لنكولن من أشهر الذين أصيبوا بمرض مارفان. لاحظ استطالة الأطراف والأصابع

يعتبر الرئيس الأمريكى الأسبق أبراهام لنكولن *Abraham Lincoln* (١٨٠٩ - ١٨٦٥) (شكل ١٤٧) أشهر من أصيبوا بهذه الحالة التى ترجع إلى جين تركيبى يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم ١٥ (*15q*). ويؤثر هذا الجين على عدة صفات فى الشخص المصاب لا علاقة بينها وهو التأثير الذى يوصف بأنه *pleiotropic*، ويرجع حوالى ١٥٪ من الحالات إلى حدوث طفرة. ومن أعراض هذه الحالة ما يصيب الجهاز الهيكلى مثل إنحناء جانبى للعمود الفقرى *Scoliosis*، وتحدب العمود الفقرى *Kyphosis*، وكذلك استطالة الأصابع ونحولها *Arachnodactyly* وفقد النسب الطبيعية بين أجزاء الهيكل العظمى. وهناك أعراض تصيب

الجهاز الدورى مثل ضعف الأوعية الدموية وحدوث تشوهات فى صمامات القلب والأورطة، وأعراض تصيب العين مثل زحزحة العدسة *lens dislocation*، وقلة النسيج الضام المرن فى عدسة العين والأورطة. وقد أشير إلى هذا المرض فى بداية هذا الفصل من الكتاب.

٨ - مرض السكر *Diabetes mellitus*:

ينشأ مرض السكر عن عدم قدرة خلايا الجسم على القيام بالتمثيل الغذائى للجلوكوز لإنتاج الطاقة بالقدر اللازم، وفى الحالة السوية يلعب هرمون الإنسولين دورًا أساسيًا فى عمليات التحول الغذائى للجلوكوز. ويعرف طرازان من مرض السكر هما:

•مرض السكر طراز I: *Type I diabetes*

ويعرف أيضا باسم (مرض السكر الطفولى *Juvenile onset diabetes*) وفيه لا تعمل الخلايا المسئولة عن إنتاج هرمون الإنسولين فى البنكرياس على الوجه الأكمل، وبالتالى يقل إنتاجها لهذا الهرمون مما يؤثر بالسلب على عمليات التحول الغذائى للجلوكوز. وتعالج هذه الحالة عن طريق الحقن اليومى بهرمون الإنسولين. وقد استطاع فريق من علماء جامعة أكسفورد تحديد عدد من الجينات المسببة لهذه الحالة منها ما يقع على الأذرع الطويلة للكروموسومات أرقام ٦، ١١، ١٨. ولمرض السكر من هذا الطراز مضاعفات عديدة.

•مرض السكر طراز II: *Type II diabetes*

وهو أقل ضررًا من الطراز الأول، ويصيب الأفراد فى أعمار متقدمة نسبيا (بعد عمر ٢٥ عاما) *maturity-onset diabetes*، وفيه يفقد الجسم قدرته على توظيف الإنسولين على رغم أن البنكرياس يفرز كميات كافية منه. وترجع هذه الحالة إلى عدم استشعار الخلايا لوجود الإنسولين بسبب فقدانها للمستقبلات *receptors* الخاصة به. ويمكن التعامل مع هذه الحالة عن طريق إعطاء عقاقير عن طريق الفم تعمل على جعل الخلايا تكتسب قدرة أكبر على استشعار وجود الإنسولين، بالإضافة إلى بعض الضوابط فى نظام التغذية والتحكم فى الوزن. وقد دلت بعض الدراسات على أن جينا يقع على الكروموسوم رقم (٧) يقف خلف الإصابة بأحد أشكال هذا الطراز من مرض السكر.

٩ - وزن الجسم *Body weight*:

تتخذ الجهات المرجعية ما يعرف باسم معامل كتلة الجسم *Body Mass Index (BMI)* لتحديد الوزن المناسب للفرد. ويستخرج هذا المعامل من قسمة وزن الفرد بالكيلوجرام على مربع طول الفرد بالمتر. فعلى سبيل المثال إذا كان لدينا فرد وزنه ٨٠كيلوجرام، وطوله ١,٧٩متر فإن معامل كتلة الجسم

$$BMI = \frac{٨٠}{(١,٧٩)^٢} = \frac{٨٠}{٣,٢} = ٢٥$$

وهناك اتفاق على أن وزن الشخص يكون طبيعيا إذا كان هذا المعامل يتراوح بين ٢٠، ٢٥، ويعتبر الشخص زائد الوزن *over-weight* إذا تراوح هذا المعامل بين (٢٥ - ٣٠)، ويعتبر الشخص بدينا *obese* إذا كان معامل كتلة الجسم ٣٠ فأكثر.

ومن المتفق عليه أن هناك عوامل عدة تتحكم فى تحديد وزن الجسم مثل مقدار وطبيعة الغذاء الذى يتناوله الفرد، وكذا مقدار السعرات التى يستهلكها، فضلاً عن تأثير بعض الهرمونات.

ولزيادة وزن الفرد تأثير ضار على الصحة، حيث إنها تزيد من فرص الإصابة بزيادة ضغط الدم ومرض السكر والسكتة الدماغية *stroke*، والشعور بالاختناق أثناء النوم *sleep apnea* وتكون حصى بالمرارة *gallstones*.

وقد أوضحت كثير من الشواهد أن للوراثة دورا فى تحديد وزن الفرد، فكثيرا ما شاهدنا أفرادًا يأكلون الكثير ولكنهم يتصفون بالنحافة، والعكس أيضا نراه من حولنا.

وقد كان اكتشافا عظيما عندما اكتشف العالم (جيفرى فريدمان) *Jeffery Friedman* – من جامعة روكفلر *Rockefeller University* الأمريكية – الجين المسئول عن إنتاج هرمون يعرف باسم (ليبتين *leptin*) يعمل على عدم زيادة الوزن وذلك فى عام ١٩٩٤.

وقد أوضحت الأبحاث العلمية أن تناول الطعام يحفز الخلايا الدهنية *adipocytes* على إفراز هرمون الليبتين (شكل ملون ١٤٨) الذى ينساب إلى مجرى الدم ويصل إلى الخلايا العصبية فى منطقة معينة فى تحت المهاد *hypothalamus* بالمخ تعرف باسم النواة المقوسة *arcuate nucleus*. ويرتبط الليبتين بمستقبلات خاصة على أسطح هذه الخلايا العصبية، ويحفز ذلك هذه الخلايا على إفراز هرمون يعرف باسم *melanocyte stimulating hormone (MSH)*. يصل هذا الهرمون الأخير إلى خلايا عصبية أخرى فى تحت المهاد خارج منطقة النواة المقوسة، حيث يرتبط بمستقبلات خلوية أخرى تعرف باسم *melanocortin-4 receptors (MC4R)*. ويعمل هذا الارتباط الأخير على إرسال إشارات تحبط الشهية للطعام وتزيد من التمثيل الغذائى للطعام بما لا يسمح بتخزينه على هيئة دهون بالجسم. وعلى ذلك فإن الليبتين يعمل بصورة غير مباشرة على إنقاص الوزن.

وعلى العكس من ذلك فإن نقص هرمون الليبتين يحفز خلايا عصبية فى منطقة النواة المقوسة على إفراز مادة تعرف باسم *neuropeptide Y* تزيد من الشهية للطعام.

وقد حفزت معرفة هذه الآلية على التعامل مع حالات البدانة بالحقن اليومى بالليبتين. وقد نجح هذا الأسلوب مع الحالات التى كان ينقصها هذا الهرمون وليس مع جميع حالات البدانة. فعلى سبيل المثال الذين تنقصهم مستقبلات الليبتين لن يستجيبوا للحقن بهذا الهرمون.

وتتضح العلاقة بين وزن الجسم والجينات إذا أدركنا أن المستقبلات التى أشرنا إليها فى السابق يرتبط وجودها بوجود الجينات السوية المسئولة عن تكوينها.

١٠- الشيخوخة المبكرة *Accelerated aging disorders*:

هناك مجموعة من الاضطرابات فى النواحى التركيبية والوظيفية التى تصيب الجسم وتؤدى إلى الشيخوخة المبكرة، وتختلف هذه الاضطرابات من عرض مرضى إلى آخر، ومن ثم تعرف هذه الحالات مجتمعة باسم *Segmental Progeroid Syndromes*، ويؤدى معظمها إلى الوفاة فى سن مبكرة.

وفى العرض الذى يعرف باسم *Rhothmund-Thomson Syndrome* لا يتأثر عمر الفرد، ولكن المصاب يبدو أصلع أو ذا شعر رمادى ويصاب بالكاتاراكت والسرطان وهشاشة العظام فى سن مبكرة. وفى العرض الذى يعرف باسم *Hutchinson-Gilford Syndrome* (شكل ملون ١٤٩) تبدو ملامح الشيخوخة على الطفل متمثلا فى تجاعيد الوجه وتصلب الشرايين. ويتوفى المصاب إثر أزمة قلبية أو سكتة دماغية فى نحو سن الثالثة عشرة. وفى العرض الذى يعرف باسم *Werner Syndrome* تظهر الأعراض عادة قبل سن العشرين، ويتوفى المصاب فى نحو الخمسين متأثرًا بمجموعة من الأمراض مثل تصلب الشرايين والبول السكرى وهشاشة العظام والكاتاركت فضلا عن ظهور تجعُّد الجلد والصلع والشعر الرمادى.

ومن الجدير بالذكر أن خلايا جسم الشخص السوى يمكنها أن تتكاثر فى الأطباق الزجاجية اعتمادًا على محاليل معينة، وذلك نحو خمسين مرة. أما خلايا الأفراد المصابين بحالات *Segmental Progeroid Syndromes* فهى لا تنقسم سوى عدد من المرات يتراوح بين ١٠ – ٣٠ قبل أن تموت.

وقد لقى موضوع العلاقة بين طول العمر وطبيعة الجينوم دراسات عدة. وقد أجريت بعض الدراسات على جينوم من تعدت أعمارهم مائة العام *Centenarians*. وقد وجد أنه غالبا ما يكون أبناء وأحفاد هؤلاء ذوى أعمار طويلة أيضا.

وتشير بعض الدراسات إلى أن أجزاء من الكروموسوم رقم (٤) لها علاقة بطول العمر، ولكن من المؤكد أن الظروف البيئية أيضا لها أثر كبير فى مدى طول العمر.

١١ - فقد السمع *Hearing loss*:

تعتمد كثير من النتائج حول العلاقة بين الجينات وفقدان السمع على دراسات أجريت على عائلة فى كوستاريكا *Costa Rica* (فى أمريكا الوسطى) وعلى عدد من سكان الشاطئ الشمالى لجزيرة بالى *Bali* (فى إندونيسيا)، وكلهم مصابون بالصمم *Deafness*. وفى الدراسة التى تمت على ثمانية أجيال من عائلة كوستاريكا – والتى أجراها فى عام ١٩٩٢ فريق من العلماء بقيادة العالم (بدرو ليون *Pedro E. Leon*) – اتضح أن سبب الصمم يرجع إلى جين يقع على الكروموسوم رقم (٥) مسئول عن إنتاج بروتين يلعب دورًا هاما فى بناء البروتين المعروف باسم *Actin*، وهذا بدوره يدعم الخلايا الشعرية *hair cells* الموجودة فى القوقعة *cochlea* بالأذن الداخلية، وغياب هذا الدعم عن الخلايا الشعرية يجعلها غير قادرة على استشعار الموجات الصوتية. وفى الدراسة التى أجريت على مجموعة سكان جزيرة بالى – والذين كانوا يعتمدون على الإشارة للتفاهم فيما بينهم – اتضح ارتباط الصمم لديهم بجين يقع على الكروموسوم رقم (١٧).

١٢ - الجلوكوما *Glaucoma*:

ينشأ هذا المرض عن تزايد ضغط السائل داخل مقلة العين إلى حد يضر بشبكية العين والعصب البصرى. وقد تصيب هذه الحالة الأطفال *juvenile-onset glaucoma* أو البالغين *adult-onset glaucoma*. وقد أوضحت بعض الدراسات إرتباط الحالة الأولى بجين يقع على الكروموسوم رقم (١)، وارتباط الحالة الثانية بجين يقع على الكروموسوم رقم (٣).

١٣ - تحلل البقعة الصفراء فى شبكية العين *Macular degeneration*:

يرتبط أحد طرز هذه الحالة المعروف باسم *Sturgardt s disease* بجين يقع على الكروموسوم رقم (١)، وهذا الجين مسئول عن إنتاج *ATP-binding cassette transporter retinal protein (ABCR Protein)* يعمل على تفعيل جزىء *ATP* لإنتاج الطاقة اللازمة لنقل الجزيئات عبر الأغشية الخلوية لخلايا الشبكية.

١٤ - الزيادة العائلية فى كولسترول الدم *Familial hypercholesterolemia*:

تعزى هذه الحالة إلى نقص فى مستقبلات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة *Low density lipoproteins* ينتج عنه زيادة الكولسترول فى الدم وظهور مبكر لأمراض القلب. ويعزى عدم تكون المستقبلات إلى حدوث طفرة معينة.

الأمراض الوراثية والأصول العرقية

أوضحت الدراسات الإحصائية شيوع الأمراض ذات الجينات المتنحية على الكروموسومات الجسمية فى أصول عرقية بشرية معينة. ويوضح الجدول الآتى بعضا من هذه الأمراض وارتباطها بأصول عرقية معينة:

Ethnic associations with autosomal recessive diseases

Disease	Ethnic group(s)
Beta-thalassaemia	Cypriots, Greeks, Italians, Thais, Indians, Chinese, Turkish, U.S. blacks
Sickle cell disease	African blacks, Arabs, West Indians
Tay-Sachs disease	Ashkenazi Jews
Gaucher disease	Ashkenazi Jews
Bloom syndrome	Ashkenazi Jews
Adrenogenital syndrome	Eskimos
Severe combined immunodeficiency	Apache Indians
Cystic fibrosis	Caucasians

كما يوضح الجدول الآتى اختلاف شيوع الحاملين لجين مرض الثالاسيميا (الخلطاء) فى الأصول العرقية المختلفة:

Estimates of beta-thalassaemia heterozygote frequency in various ethnic groups

Ethnic group	Carrier frequency
Cypriots	1/6
Greeks	1/14
Italians	1/10 – 1/50
Indians	1/6 – 1/50
Turkish	1/50
Thais	1/10 – 1/50
Chinese	1/50
U.S. blacks	1/70

ويوضح الجدول الآتى اختلاف استجابة الجسم للعقاقير فى المجموعات العرقية المختلفة حيث تشيع الشاكل المترتبة على التعامل مع عقاقير معينة فى مجموعات بشرية دون أخرى:

Ethnic variations in some pharmacogenetic disorders

Disorder	Ethnic group	(%) Frequency
Slow acetylation	Europeans	50
	Orientals	10
Pseudocholinesterase variants	Europeans	<1
	Eskimos	1–2
G6PD deficiency	N-Europeans	0
	S-Europeans	≤25
Hypolactasia	Europeans	<20
	Asians	100
Atypical ADH	Europeans	5
	Orientals	85

ومن المعلوم أن الإنسان الحالى يتبع نوعًا واحدًا يعرف علميًا باسم *Homo sapiens*، ويتبع هذا النوع سلالات *races* عديدة، ولكن أفراد أى من هذه السلالات يمكنها التزاوج معا وإنتاج نسل، وأصحاب السلالة الواحدة لهم أصل مشترك *a common ancestory* وصفات جسمية مميزة *physical characteristics* ولا تعتبر اللغة والثقافة المشتركة من الصفات التى يعول عليها فى تحديد السلالة.

وكثيرًا ما يحدث اختلاط بين السلالات من خلال الزواج المواكب للسفر والهجرة والغزو والاستيطان مما أضحى معه تمييز السلالات عن بعضها البعض عملا متعذرًا فى كثير من الأحيان.

ومن الصفات التى يعتد بها فى تحديد السلالات البشرية نذكر الشعر والبشرة وشكل الرأس وطول الجسم وملامح الوجه خاصة الأنف والشفة والفك وشكل العين ولونها.

ومن السلالات البشرية نذكر ما يلى :

Negrillo
Bushman
Negro
Bantu
Negrito
Melanesian and Papuan
Nigratian
Australian
Dravidian
Eskimo
Ugrian
Lapp
North American Indian
Central and South American Indian
Patagonian
Turko
Tatar
Northern Mongol
Southeastern Asiatic
Ainu
Polynesian and Micronesian
Hindu
Arab
East African
Mediterranean
Alpine
Northeastern European
Northwestern European

❑❑❑

الفصل السابع

التعامل مع الأمراض الوراثية

حفلت العقود الأخيرة بالاهتمام بالأمراض الوراثية سواء على المستوى الطبى حيث أنشئت مراكز خاصة - بعضها ملحق بالمستشفيات الجامعية - للتعامل الإكلينيكي والمعملي مع حالات الأمراض الوراثية، أو على المستوى الاجتماعي والإنساني من حيث إنشاء دور للمعاقين ومنهم المصابون بأمراض وراثية بهدف رعايتهم نفسيا، إلا أن الأمر يحتاج إلى مزيد من الرعاية لهؤلاء من مختلف النواحي الطبية والاجتماعية وأيضا المالية.

ومن الجدير بالذكر أن أول عيادة للأمراض الوراثية فى العالم أنشئت فى ولاية نيويورك بالولايات المتحدة الأمريكية على يد الطبيب تشارلس ديفينبورت *Charles B. Davenport* فى عام ١٩١٠. وفى المملكة المتحدة أنشئت أول عيادة للأمراض الوراثية فى عام ١٩٤٦ على يد الطبيب (جون فراسر روبرتس) *John Fraser Roberts*.

إن معالجة مشاكل الأمراض الوراثية تحتاج فى بعض الأحيان إلى إنشاء نظام للمسح الوراثى *Genetic Screening* وإنشاء مراكز للاستشارات الوراثية *Genetic Counseling*. كما أن الأمر يحتاج إلى إنشاء نظام لتشخيص الأمراض الوراثية فى الأجنة حماية للمجتمع والأسر من تزايد أعداد المصابين بالأمراض الوراثية. وقد لقى هذا الاتجاه اهتماما عالميا وخصصت دورية علمية باسم *Prenatal Diagnosis* تصدرها دار نشر عالمية شهيرة هى *Wiley Medical Publication* فى المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية. وتحتاج الرعاية المتكاملة لقضايا الأمراض الوراثية إلى العمل على توفير الخبرات البشرية المؤهلة والمستلزمات العلمية اللازمة لإجراء التشخيص المعملى، ويحتاج أيضا إلى إنشاء برامج تهدف إلى التخفيف من معاناة المصابين ومحاولة دمجهم كعناصر فاعلة فى المجتمع بقدر الإمكان، وكذا تخفيف العبء عن أسرهم.

ويقف نقص التمويل حائلا دون تنفيذ كثير من الطموحات فى هذا الصدد، ويقترح أن تلعب شركات التأمين دورًا أساسيًا فى التغلب على هذه الصعوبة. وأذكر هنا نداء صدر فى بريد جريدة الأهرام فى ٢٩ مايو ٢٠٠٥ من طبيبة بوحدة الوراثة بمستشفى أطفال أبو الريش الجامعى تطلب فيه التبرع للمرضى المترددين على الوحدة الذين يبلغ عددهم - كما قالت - ٧٨٠٠ مريض سنويا!!

ومن المهم أن يدرك الفرد أهمية اللجوء إلى الطبيب المتخصص فى الوراثة وإجراء تحليل كروموسومى إذا ما واجه بعض المشاكل الطبية مثل الإجهاض أو ولادة جنين متوفى أو الإصابة بالعقم أو السرطان أو إذا ما أصيب وليد له بالتخلف العقلى أو كانت ملامحه غير سوية.

ولا شك أن نشر الوعى العلمى بين جموع الناس بآليات الإصابة بهذه الأمراض وأعراضها وطرق التعامل معها والاحتمالات الواردة لتخفيف تداعياتها يعتبر واجبا، إذ إن هذا الوعى يشكل جبهة مواجهة ضد هذه الأمراض التى طالما أشاعت اليأس لدى بعض الأسر، كما أنها طالما كانت سببا لشيوع الخرافة حول أسبابها ومحاولة التخلص منها.

وقد أوضحنا فى الفصل الثالث كيف أن الإشعاع المؤين وبعض المواد الكيميائية تؤدى إلى طفرات يمكن أن تسبب خللا فى الحمض النووى *DNA*، وهذه الطفرات تورث إلى الأجيال القادمة إذا ما أصابت الخلايا التناسلية. ومن هنا يجب تجنب هذه المؤثرات البيئية الضارة. وتتحدد بعض مصادر هذا التعرض فى الأمثلة الآتية:

- العمل فى صناعات معينة تقتضى التعرض إلى مواد مطفرة، دون أخذ احتياطات الأمن الصناعى الواجبة فى هذا الشأن.
- التعرض لأساليب معينة فى العلاج الطبى مثل العلاج الكيميائى *Chemotherapy* والعلاج بالإشعاع *Radiotherapy*.

• التعرض للأسلحة التي تطلق إشعاعا.

• التعرض لبعض العناصر المشعة مثل البلوتونيوم والسيزيوم.

• التعرض للحوادث ذات العلاقة بتسرب الإشعاع كما في حالة انفجار المفاعل رقم (٤) *reactor 4* في تشرنوبل _ أوكرانيا *Ukraine* الذي وقع في يوم ٢٥ أبريل ١٩٨٦ ونتج عنه زيادة حالات سرطان الغدة الدرقية لدى الأطفال فضلا على ٢٨ حالة وفاة عقب الحادث نتيجة الإشعاع الذي تعرضوا له. وفي عام ٢٠٠٢ رصد أحد المراكز الصحية الذي تابع أطفال تشرنوبل *Children of Chernobyl* حدوث طفرة في الكروموسوم رقم (٧) لديهم.

• العمل في معامل الأبحاث وصناعات الأسلحة والمراكز الطبية ذات العلاقة بالإشعاع.

• استخدام مواد تجميل أو ملابس وأدوات منزلية ذات طبيعة إشعاعية.

وتجدر الإشارة هنا إلى أن التعرض لأشعة (X) للأغراض الطبية ووفق المعايير المحددة في هذا الصدد لا تشكل خطرا على الإنسان.

• تتفاوت حساسية الأفراد عند تعرضهم للمواد الضارة، وقد يعتمد ذلك على فروق وراثية *genetic variants*، وفي هذه الحالة يمكن إجراء مسح *Screening* بشأنها لاستبعاد الذين لديهم هذه الحساسية. وعلى سبيل المثال فإن هذه المتابعة تجرى في الولايات المتحدة الأمريكية مع العاملين في مجال عنصر البرليوم *Beryllium* حيث يعاني البعض من مرض يعرف باسم: *berylliosis* أو *Chronic Beryllium Disease (CBD)*.

وفيما يلي بعض المحاور التي يجب الأخذ بها من أجل السيطرة بقدر الإمكان على الحالات المرضية الواقعة أو المحتملة للتقليل من التداعيات غير المرغوبة للأمراض الوراثية.

• التوعية لدى عموم الناس بالجوانب المختلفة للأمراض الوراثية، وتشجيعهم على ارتياد مراكز الاستشارات الوراثية؟

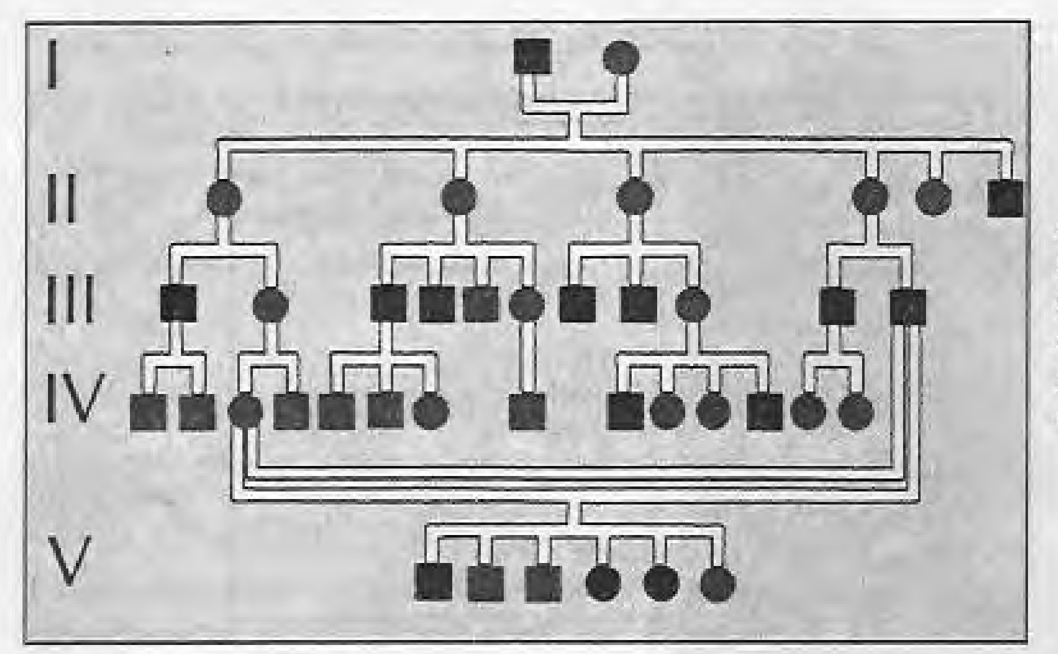
• إقامة جهاز تنفيذي متخصص في عمليات المسح الوراثي.

• التحذير من عواقب الزواج بين الأقارب، حيث إن ذلك قد يظهر أثر جينات مرضية شائعة في الأسرة ولم تكن ذات فعالية ظاهرة عند الأبوين، ولكنها تظهر المرض حال تجمع هذه الجينات في نسلهما، كما هي الحال في خريطة العائلة (شكل ١٥٠).

وتوضح خريطة العائلة (شكل ١٥١) توريث مرض جفاف وحرشفة الجلد *Ichthyosis* الذي أشير إليه في الفصل السادس. ويتضح من الخريطة شيوع هذا المرض بين ذكور وإناث) تسل العائلة في الجيل الرابع بسبب زواج الأقارب *Consanguineous mating*. ومن المفترض عدم شيوع المرض في الإناث لأن المرض لا ينتج إلا في حالة وجود الجين بصورة مزدوجة، ولكن زواج الأقارب تسبب في شيوعه بينهن.

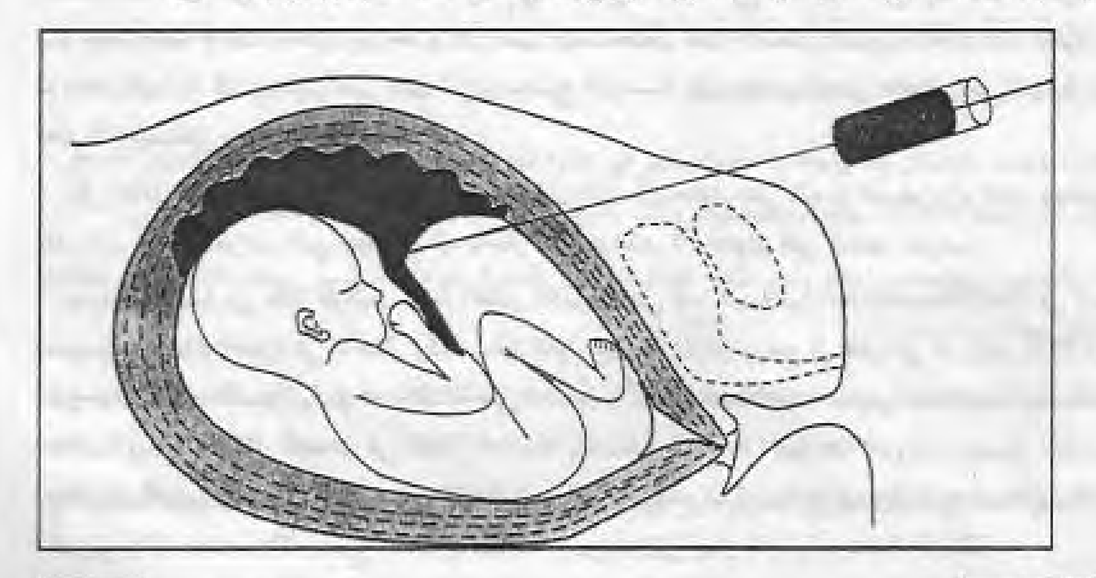
• إجراء فحوص تشخيصية للجنين عندما يكون هناك تخوف مبرر من مرض معين. وتستخدم في ذلك الموجات فوق الصوتية *Ultrasound* أو فحوص كروموسومات الجنين *Karyotyping*. ويتم الحصول على الخلايا لهذا الغرض بتقنية تعرف باسم *amniocentesis* تشمل أخذ عينة (١٠ – ٢٠سم٣) من السائل الأمنيوتي *Amniotic fluid* المحيط بالجنين عن طريق حقنة تحقن من خلال جدار

(شكل ١٥٠)
خريطة عائلة تتناول توريث صفة متنحية يقع الجين الخاص بها على كروموسوم جسمي autosome زواج الأقارب أظهر الصفة التي لم تكن ظاهرة في الأبوين



(شكل ١٥١)
خريطة عائلة لتوريث المرض الوراثى Ichthyosis وفيه يقع الجين على الكروموسوم X زواج الأقارب بين الرجل من الجيل الثالث والأنثى من الجيل الرابع أظهر المرض فى الإناث (فى الجيل الخامس).

بطن الأم الأم الحامل (شكل ملون ١٥٢) وذلك بعد الأسبوع الخامس عشر للحمل، ثم تنمى الخلايا الموجودة بالسائل - والتى مصدرها الجنين - فى أطباق زجاجية، ويجرى للخلايا تقنية إظهار كروموسوماتها مصبوغة لكشف أى خلل يكون موجود بها، كما يجرى للسائل تحاليل بيوكيميائية *Biochemical tests* وهو إجراء يستغرق مدة تتراوح بين ٤-٦ أسابيع. وهناك تقنية أخرى تعرف باسم *Chorionic Villus Sampling* ، وفيها تؤخذ العينة من غشاء الكوريون المحيط بالجنين (شكل ملون ١٥٣) فى فترة مبكرة من عمر الجنين (فى الأسبوع الثامن) وإجراء التحاليل المطلوبة فى وقت مبكر من عمر الجنين، مما يعطى فرصة أفضل لتنفيذ القرار المناسب. ومن ناحية أخرى يمكن إجراء منظار جنينى *Fetoscopy* يسمح للطبيب برؤية الأوعية الدموية للجنين وهو فى الرحم وأخذ عينة من دم الحبل السرى *Percutaneous umbilical blood sampling (PUBS)* (شكل ١٥٤). ويساعد ذلك فى تشخيص بعض الحالات المرضية مثل الهيموفيليا والأنيميا المتجلية. ويمكن علاج الحالات المرضية للجنين عن طريق الجراحة أو نقل الدم أو إعطائه بعض المكملات اللازمة لنموه. وقد يقتضى الأمر فى بعض الحالات اتخاذ قرار بإنهاء الحمل.



(شكل ١٥٤)
أخذ عينة من دم الحبل السرى PUBS

ويوضح الجدول الآتي بعض الأمراض الوراثية التي يمكن تشخيصها في الأجنة البشرية قبل ولادتها:

Some genetic disorders for which prenatal diagnosis available

Thalassaemia: α , ß
Haemophilia A, B
Cystic fibrosis
Huntington disease
Adult polycystic kidney disease
Fragile X mental retardation
Duchene muscular dystrophy and a number of other muscular dystrophies
Retinoblastoma
Phenylketonuria
Ornithine transcarbamylase deficiency
Other less common disorders

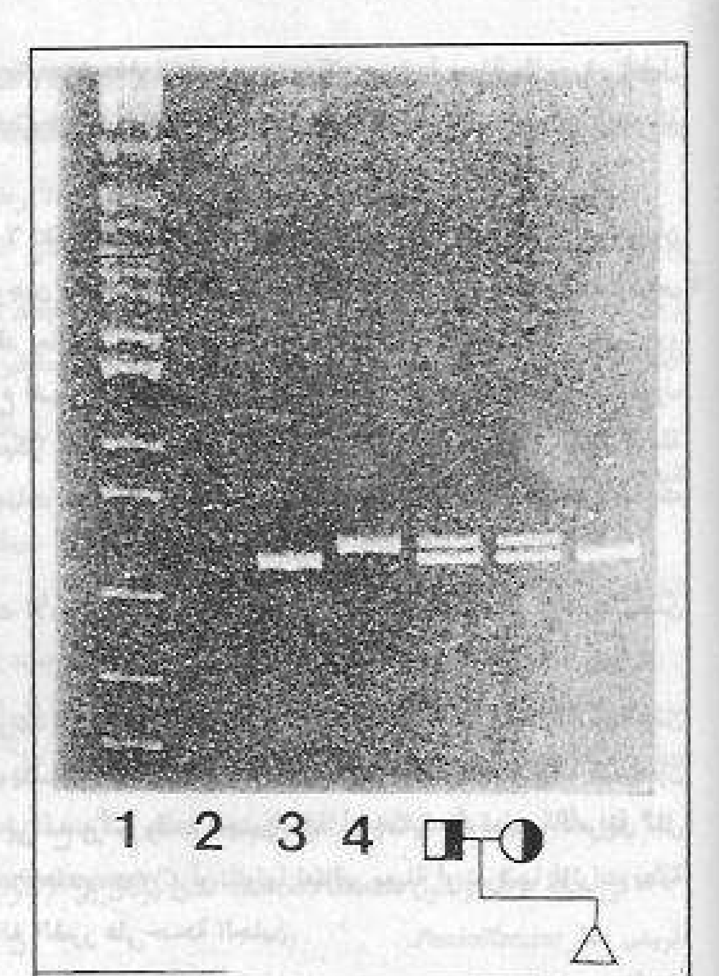
ويثير تشخيص الأمراض الوراثية قبل الولادة جدلا واسعا في المجتمعات، فالبعض يرى ضرورة إجهاض الجنين إذا كان المرض على درجة كبيرة من الخطورة. وهنا يثار عدد من الأسئلة منها: ما هي الحالات المرضية التي تعتبر خطيرة وتبرر بالتالي إجراء الإجهاض؟ ومنها ما هو التوقيت في عمر الجنين الذي بعده لا يجوز إجهاضه. ففي المملكة المتحدة على سبيل المثال لايجوز إنهاء الحمل إذا ما تعدى عمر الجنين ٢٤ أسبوعًا.

وكثيرًا ما ساعد التشخيص قبل الولادة في تجنب إصابة الوليد بالحالة المرضية، فعلى سبيل المثال إذا أثبت تحليل الحمض النووي وجود الحالة المرضية المعروفة باسم *Congenital adrenal hyperplasia* – والتي تؤدي إلى تضخم البظر والشفرين في الأعضاء التناسلية الخارجية للوليدة، *Virilization* – تعطى الأم جرعات من عقار *dexamethasone* طوال فترة الحمل مما يحول دون ظهور هذه الأعراض على الوليدة.

وهناك أسلوب آخر يعتمد على تطبيق تكنولوجيا الحمض النووي وتقنية الإخصاب في الزجاج *in vitro fertilization* حيث يتم إخصاب عدد من البويضات بالحيوانات المنوية في أطباق زجاجية خارج جسم الأنثى. وبذا يتم الحصول على عدد من الأجنة، ثم تؤخذ خلية أو عدد محدود من خلايا كل جنين ليستخلص منها الحمض النووي *DNA* الذي تجرى مضاعفته بتقنية *PCR* ثم يختبر فيما إذا كان يحتوي على جين المرض موضوع الدراسة باستخدام المجس *Probe*. وفي النهاية يزرع الجنين المعافى في رحم الأم ويستغنى عن باقي الأجنة.

وفي حالة الأمراض الوراثية المتنحية يختار الجنين الذي لا يحتوي على الجين الممرض، أو الذي يحتوي على نسخة واحدة منه. وفي حالة الأمراض التي جينها سائد يختار الجنين الذي لا يحتوي على الجين الممرض.

وسنعطي فيما يلي مثالا لتوظيف تقنية الفصل الكهربي على لوح الجيلاتين *Gel Electrophoresis* في تشخيص مرض التليف الحوصلي *Cystic fibrosis* في الأجنة. وكما سبق القول فإن هذا المرض يرجع إلى طفرة في البروتين (*CFTR*) تشمل فقد قاعدتين نيتروجينيتين في الشفرة رقم ٥٠٨ الدالة على الحمض الأميني *phenylalanine*، وفي هذه الطريقة يستخلص حمض *DNA* من الخلايا ويجرى إكثار للحمض في المنطقة المحيطة بالشفرة رقم ٥٠٨ لجين هذا البروتين، وذلك اعتمادا على بوادئ *primers* معدة لهذا الغرض وتقنية *PCR* التي تحدثنا عنها من قبل. ويوضح شكل (١٥٥) صورة للوح الجيلاتين الذي أجري عليه الفصل الكهربي وذلك بعد صباغته بصبغ *ethidium bromide*. وفيما يلي بيان بالحارات *lanes* المختلفة:



(شكل ١٥٥)
الكشف المبكر عن الإصابة بمرض التليف الحوصلي cystic fibrosis في الجنين. الصورة للجيلاتين بعد انتهاء عملية التفريد الكهربي electrophoresis وصباغته باستخدام ethidium bromide.

الحارة رقم (١) تخص الدليل الذى يرجع إليه marker في تقدير أحجام أشرطة العينات.

الحارة رقم (٢) لاتحوى عينة DNA ضابطة.

الحارة رقم (٣) عينة ضابطة نقية للطفرة $\triangle F508$.

الحارة رقم (٤) عينة ضابطة نقية سوية *normal control*. لاحظ أن الحارات (٥)، (٦)، (٧) تتماشى مع خريطة العائلة الموضحة أسفل صورة لوح الجيلاتين.

الحارتان رقم (٥، ٦) للأب والأم وهما خليطان في صفة التليف الحوصلي، وقد ظهر لكل منهما في لوح الجيلاتين شريط علوى (للجين السوى) وشريط سفلي (للجين المرضى $\triangle F508$).

الفرق بين حجم الشريطين ثلاث نيوكليوتيدات فقط

الحارة رقم (٧) تخص الجنين (حيث أخذت عينة من خملات الكوريون الذى أشير إليه في خريطة العائلة بالرمز △. للجنين في الجيلاتين شريط واحد سفلي مما يدل على أنه نقى في الجين $\triangle F508$ وأن المرض سيظهر عليه.

الحارة (١): وتشمل حمض *DNA* الدليل *marker* الذى يحدد حجم البائدات في الموقع المختلفة.

الحارة (٢): فارغة كحارة ضابطة *Control*.

الحارة (٣): عينة ضابطة نقية *Homozygous* في الطفرة (٥٠٨).

الحارة (٤): عينة ضابطة طبيعية (ليس بها الحالة المرضية).

الحارتان (٥)، (٦): وهما خاصتان بالأب والأم، حيث يظهر في حارة كل منهما (٢ باند)، العليا منهما للجين الطبيعي، والسفلى للجين المحتوى على الطفرة الخاصة بالحالة المرضية، وذلك بالرجوع إلى الحارتين ٣، ٤ للاستدلال.

الحارة (٧): خاصة بالجنين. ويلاحظ بها باند واحد تناظر الباند الخاص بالحارة رقم (٣) المرضية. ويدل ذلك على أن الجنين يحتوى على الجين الطافر بحالة مزدوجة.

ويوضح الرسم أسفل لوح الجيلاتين خريطة العائلة حيث يمثل كل فرد أمام الحارة الخاصة به في لوح الجيلاتين لتسهيل الاستدلال.

وقد أوضحنا في الفصل الخامس مثالا لتطبيق تكنولوجيا البيولوجيا الجزيئية في تشخيص مرض الأنيميا المنجلية في الأجنة.

• وضع نظام يضمن عمل فحوص لحديثي الولادة *Newborn Screening* للكشف عن حالات مرضية معينة مثل مرض فينيل كيتون يوريا *Phenylketonuria* والأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anemia*. ويتيح ذلك اتخاذ إجراءات مبكرة للسيطرة على الحالة المرضية.

• الكشف عن الحاملين *Carriers* للجينات المرضية الذين لا تظهر عليهم الصفة المرضية، ويساعد ذلك على اتخاذ القرار بشأن عدم الزواج فيما بينهم، فإذا كان الزواج قد حدث فإن الزوجين ينصحان بعدم الإنجاب، كما يحدث مع الحاملين لجين مرض *Tay-Sachs*، وكذا في تخفيف بعض الأعراض المرضية التي قد يعاني منها الحاملون للجين (بصورة خليطة) في بعض الحالات، كذلك فإن اتباع هؤلاء لقيود وضوابط معينة قد يحول دون وقوع أضرار متوقعة، فالحاملون مثلا للجين العائلي لزيادة الكولسترول في الدم *Familial hypercholesterolemia (FH)* معرضون مبكرًا لمتاعب الشريان التاجي *Coronary artery* الذي يغذي عضلة القلب، ولذا فإن قيودًا على تدخين السجائر ومحتوى الوجبات الغذائية واتباع برنامج للتدريبات الرياضية يحول دون حدوث هذه المخاطر في الشريان التاجي.

• إعداد سجلات وافية ودقيقة على مستوى قومي لحالات الأمراض الوراثية بحيث تغطي المتوفين منهم أيضا، بحيث يضمن لهذه المعلومات السرية احتراما لخصوصية الأفراد والعائلات.

• تسجيل التاريخ الصحي للأمهات، حيث إن هناك أمراضًا إذا ما أصابت الأم فإنها تشكل خطرًا على صحة الجنين، ومن أمثلتها مرض السكر *Diabetes mellitus* من الطراز (١) الذي يشكل أخطارًا على الأطراف والقلب والأنبوبة العصبية، كذلك فإن مرض الصرع إذا كان يصيب الأم فإنه قد يسبب تشوهات في مخ ورأس وقلب الجنين، كما أن إصابة الأم ببعض الأمراض مثل الحصبة الألمانية *rubella* أو فيروس سيتوميجالو *Cytomegalovirus (CMV)* أو تناولها لعقاقير معينة أو تعرضها لمؤثرات بيئية مثل الإشعاع وبعض المواد الكيميائية وجد أنها تؤثر تأثيرًا بالغ الضرر على صحة الجنين.

وقد أدركت الدول المتقدمة أهمية إنشاء نظام كامل للاستشارات الوراثية *Genetic Counselling* يسهم في التقليل من الأعباء الناتجة عن تفاقم وشيوع الأمراض الوراثية على رغم التكلفة الاقتصادية العالية اللازمة لدعم برامج المسح الوراثي، ذلك أنه – على سبيل المثال – تكلفة المسح الوراثي لعشرة آلاف طفل لاكتشاف حالة واحدة لمرض فينيل كيتون يوريا تقل عن تكاليف رعاية مريض واحد بهذا المرض طوال حياته.

على أنه يجب رفع أي إحساس بالخجل أو الذنب فيما لو كان المسح الوراثي والتسجيل الصحي للفرد أو الأسرة له جوانب غير مريحة، كما يجب رفع أي إحساس بالاستعلاء لدى البعض ممن يظنون أن وضعهم الاجتماعي رفيع المستوى يخرج بهم عن نطاق الخضوع لمثل هذه التدابير.

• توفير المتخصصين المتدربين على فحص حديثي الولادة وذلك في كافة المستشفيات والوحدات الصحية المؤهلة للتوليد.

• توفير الأطباء المؤهلين للتعامل مع حالات الأمراض الوراثية.

• توفير الاحتياجات الطبية اللازمة للتعامل مع حالات الأمراض الوراثية، مع تخفيف العبء المالي اللازم لقيام المريض بتدبيرها حسب الأحوال.

ويتنوع التعامل مع توابع الأمراض الوراثية حسب طبيعة كل حالة كما سنرى من الأمثلة الآتية:

• قد يقتضي الأمر تدخلاً جراحيًا كما في حالات (الشفة المشقوقة) *Clefted lip*، أو عيوب القلب الخلقية *Congenital heart diseases* أو زيادة عدد الأصابع *Polydactyly*.

• قد تحتاج بعض الحالات إلى علاج طبيعي *Physical therapy* كما في حالة الخلل الخلقي لموضع العظم الحرقفي *Congenital hip dislocation*، أو تقوس الأصابع وتحولها الخلقي *Congenital contractural archnodactyly*.

• استخدام *B- blockers* للحيلولة دون تمدد وتمزق الشريان الأورطي *Aorta dilatation and dissection* الذي يتعرض له المصاب بـ (عرض مارفان *Marfan Syndrome*) المسئول عنه جين يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم (١٥).

• تجنب العقاقير التي تؤدي إلى تكسر خلايا الدم *hemolysis* في حالة نقص إنزيم *glucose-6-phosphate-dehydrogenase* *(G6PD)* (الجين الخاص به يقع على الكروموسوم *X*)؛ مثل العقاقير المضادة للملاريا.

• تقليل كمية الحمض الأميني فينيل آلانين *phenylalanine* إلى أدنى حد ممكن في غذاء مرضى *phenylketonuria* يحول دون ظهور التخلف العقلي عند هؤلاء المرضى.

• حظر تناول مرضى *galactosemia* اللبن ومنتجات الألبان، حيث لاتستطيع أجسام هؤلاء المرضى إجراء التحولات الغذائية الطبيعية لسكر الجالاكتوز.

• في الحالات التي تنتج فيها الحالة المرضية عن تراكم أحد المواد الناتجة عن التحول الغذائي يمكن إدخال هذه المادة في مسار تحويلي بديل، ومثال ذلك إعطاء مرضى زيادة الأمونيا في الدم *hyperammonemia* الناتجة عن نقص إنزيم *Ornithine transcarbamylase* جرعات من مركب *Sodium benzoate* تعمل على تخليص الجسم من النيتروجين من خلال مسار بديل.

• في حالة زيادة عنصر الحديد في الدم يجرى جرح لأحد الأوردة *phlebotomy*.

• في حالة مرض ولسون *Wilson s disease* الذي يؤدي إلى الإضرار بالكبد والجهاز العصبي نتيجة زيادة عنصر النحاس يعطى المريض عقار *Penicillamine*.

• في حالة مرض *Homocystinuria* الناشئ عن نقص إنزيم *Cystathionine-B-Synthase* في الخلايا يعالج المصابون بجرعات فيتامين *(Pyridoxine) B6* ، مع تقليل الميثونين *methionine* في الغذاء. ويعاني المريض بهذه الحالة من تخلف عقلي وهشاشة العظم *osteoporosis* ومشاكل في عدسة العين، مع ازدياد هذا الإنزيم في البول والبلازما.

• في حالة ظهور أعراض مرض *Acrodermatitis enteropathica* على الأطفال عند الفطام. فإن إعطاء مركب *di-iodohydroxyquinoline* يضمن لهم الشفاء. وهو مرض وراثي جينه متنحٍ وأعراضه تقرح الجلد وتحرشفه *blistering eruption and scaling* في المناطق المحيطة بالفتحات بالجسم وظهور التهاب تقيحي *paronychia* بأصابع اليدين والقدمين. ويصاب الطفل بالوهن *debility* ونقص في النمو مع ظهور رائحة منفرة بشكل غير عادي بالبراز.

• في حالة مرض الهيموفيليا (نزف الدم) يعطى المريض العامل رقم *XIII* الذي ينقصه كتعويض يؤدي إلى ضمان تجلط الدم عند حدوث جرح.

• نقص مركب *∝1 antitrypsin* يسبب مشاكل متعددة خاصة في الرئتين، ويمكن تدارك ذلك بإعطاء جرعات من هذا المركب.

• نقص إفراز الإنسولين لدى مرضى السكر طراز *Insulin-dependent diabetes mellitus (I)* يتم التعامل معه بإعطاء جرعات من هرمون الإنسولين.

• تم علاج بعض حالات الأمراض الوراثية عن طريق زرع الأعضاء.

* لوحظ أن الأشخاص المصابين بحالة الأنيميا المنجلية بالإضافة إلى احتواء خلايا دمائهم الحمراء على هيموجلوبين الأجنة تكون شدة الأعراض المرضية عندهم أقل حدة عما هي الحال في أولئك المصابين بمرض الأنيميا المنجلية فقط، ولهذا يعتقد أن إعادة تنشيط جين الجلوبين الجنيني يمكن أن يقلل حدة المرض عند المصابين بالأنيميا المنجلية.

ويتضح من الأمثلة السابقة أن العلم والطب قد استطاعا التعامل بنجاح مع حالات متعددة من الأمراض الوراثية مما خفف من آثار هذه الأمراض. والآمال معقودة على تحقيق سيطرة أكبر على هذه الأمراض بفضل مزيد من التقدم العلمي في هذا المجال وبفضل جهود المؤسسات الرسمية والإعلامية، وشيوع الثقافة العلمية لدى الخاصة والعامة.

References المراجع

Alcamo, I.E. (2001) : DNA Technology. Harcourt Academic Press, New York.

Alberts, S.; Bray, D.; Johnson, A.; Lewis. J.; Raff, M.; Roberts, K. and Walter, P. (1998) : Essential Cell Biology. Garland Publishing Inc., New York and London.

Baer, A. (Editor) (1973) : Heredity and Society. The Macmillan Company, New York.

Bonner, D. and Mills, S. (1964) : Heredity. Prentice - Hall, Inc., New Jersey.

Connor, J. and Ferguson - Smith, M. (1987) : Essential Medical Genetics. The Alden Press, Oxford

Cooper, G. (1997) : Cell. ASM Press, Washington D.C. and Sinauer Associates Inc, Massachusetts.

Darbre, P. D. (1988) Introduction To Practical Molecular Biology. John Wiley & Sons Ltd, New York.

DeRoberis, E. D. P. and DeRobertis. E.M.F. (1980) : Cell and Molecular Biology. Holt - Saunders - Tokyo.

Don W. Fawcett (1986) . : A Textbook of Histology. 11th edition. W. B. Saunders Company. Philadelphia.

Garber, E. (1972) : Gytogenetics. TATA McGraw - Hill Publishing Company, New Delhi.

Green, M.;Michaelis, A. and Rieger, R. (1976) : Glossary of Genetics and Cytogenetics. Springer - Verlag, New York.

Griffiths, A.; Gelbart, W. ; Millwe, J. and Lewontin, R. (2000) : Modern Genetic Analysis. W.H. Freeman and Company, New York.

Hartwell, L.; Hood, L.; Goldberg, M. ; Reynolds, A. ; Silver, L. and Veres, R. (2004) : Genetics. McGraw - Hill, New York.

Levine, L. (1973) : Biology of The Gene. The C.V. Mosby Company. Saint Louis.

Lewis, R. (2005) : Human Genetics. McGraw - Hill, New York.

Maxon, L. and Daugherty, C. (1985) : Genetics. WM. C. Brown Publishers, Iowa

Mueller, R. and Young, I. (1997) : Emery's Elements of Medical Genetics. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Pai, A. (1986) : Foundations of Genetics. McGraw - Hill, New York.

Schwarzacher, H. and Wolf, U. (editors) (1974) : Methods in Human Cytogenetics. Springer - Verlag, New York.

Trent, R.J. (1993) : Molecular Medicine. Churchill Livingstone. London.

Volpe, E. (1971) : Human Heredity and Birth Defects. Wiley Eastern Private Limited, New Delhi.

Whitehouse, H. (1973) : Towards an Understanding of The Mechanism of Heredity. The English Language Book Society and Edward Arnold LTD London.

Williams, J.G. and R. K. Patient (1989): Genetic Engineering. IRL Press, OxFord, Washington DC

Wilson, J. (1973) : Environment and Birth Defects. Academic Press, New York.

Winchester, A. (1972) : Genetics. Oxford & IBH Publishing Co. New Delhi.

المؤلــف

الأستاذ الدكتور منير على عز الدين الجنزورى

- أستاذ بيولوجيا الخلية - كلية العلوم - جامعة عين شمس.
- الرئيس الأسبق لقسم علم الحيوان بكلية العلوم جامعة عين شمس.
- سافر إلى بريطانيا فى عام ١٩٩٤ فى مهمة علمية بمستشفى سانت ميرى فى الإمبريال كوليدج بجامعة لندن.
- حصل فى عام ١٩٨٧ على منحة من المجلس البريطانى لاجراء بحوث فى رويال هولواى كوليدج بجامعة لندن، ثم عمل بالكلية نفسها عامى ١٩٩٠، ١٩٩٢.
- قام بالإشراف على حوالى ثلاثين رسالة جامعية للماجستير والدكتوراه.
- شارك فى تحكيم حوالى ثلاثين رسالة للدكتوراة والماجستير غير تلك التى أشرف عليها.
- شارك فى تحكيم أكثر من ٤٠ حالة ترقية إلى درجتى أستاذ مساعد وأستاذ بالجامعات المصرية ومراكز البحوث.
- قام بتأليف (٨) كتب فى الثقافة العلمية، (٢٥) كتابا ذات خلفية علمية للطلائع، وشارك فى تأليف (٥) كتب جامعية متخصصة.
- دعى لأحاديث تليفزيونية وإذاعية لعرض مسائل علمية وذلك لما يزيد على (٨٠) تسجيلا تليفزيونيا وإذاعيا.
- قام بكتابة حوالى ٥٠ مقالة متصلة بالثقافة العلمية فى عدد من المجلات والصحف المصرية (الأهرام - أخبار اليوم - الجمهورية - مجلة أكتوبر، مجلة العلم - مجلة العلميون...).
- شارك فى إعداد المادة العلمية لـ «أطلس جمهورية مصر العربية» الصادر عن مكتبة الإسكندرية.
- ساهم فى «موسوعة أعلام المصريين للقرنين ١٩ و٢٠» التى تشرف على إصدارها مكتبة الإسكندرية.
- قام بترجمة الجزء الخاص بعلم الوراثة Genetics فى موسوعة Britannica إلى اللغة العربية.
- قام بترجمة عدد من المقالات العلمية نشرت فى مجلة «العلوم الكويتية» التى تصدرها مؤسسة الكويت للتقدم العلمى المترجمة عن المجلة الأمريكية Scientific American.
- قام بترجمة عدد من إصدارات Britannica Learning Library و National Geographic Society وفقا لطلب عدد من دور النشر.
- قامت هيئة فولبرايت الأمريكية فى الأعوام (١٩٩٨)، (٢٠٠٠)، (٢٠٠١)، (٢٠٠٢) باختياره للمشاركة فى تقييم المتقدمين لديها من أعضاء هيئة التدريس بالجامعات المصرية للحصول على منح دراسية وفقا لبرنامج التبادل التعليمى والثقافى.
- اختير محكما للجوائز العلمية التى تمنحها جامعات الإسكندرية والمنوفية وحلوان والمنيا.

- عمل عميدا بالوكالة لكلية التربية للمعلمات بـ «عبري» (سلطنة عمان) في العام الدراسي ١٩٩٥/ ١٩٩٦.
- سافر في مؤتمرات علمية إلى سوريا وليبيا واليمن والمغرب، وكذا إلى السعودية للتدريس.
- تم اختياره مؤلفا أو مراجعا أو محكما لبعض الدراسات والكتب لدى المجلس الوطني للثقافة والعلوم والآداب بدولة الكويت، وفي مجلة «الكيميائية» التي تصدرها الجمعية الكيميائية الكويتية وكذلك لدى مؤسسة الكويت للتقدم العلمي، وجامعة البلقاء الأردنية، ومؤسسة رواء للإعلام المتخصص في السعودية.
- دعته بعض الجمعيات والهيئات والمؤتمرات لإلقاء محاضرات علمية.
- حصل على جائزة أحسن كتاب في التطبيقات العلمية من السيد رئيس الجمهورية محمد حسني مبارك في عام ١٩٩٨.
- حصل على شهادة تقدير في أدب الطفل لعام ١٩٩٩ من السيدة الفاضلة سوزان مبارك.
- حصل على جائزة أكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا لعام ٢٠٠١ في تبسيط العلوم.
- حصل على جائزة اللواء دكتور/ أحمد أنور زهران لعام ٢٠٠٤ في مجال الثقافة العلمية التي تقدمها أكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا.
- عضو لجنة فحص الإنتاج العلمي للمتقدمين لنيل جائزة الدولة التشجيعية في العلوم البيولوجية لعام ٢٠٠٤.
- أمين اللجنة الدائمة للترقيات لوظائف الأساتذة بالجامعات المصرية (التابعة للمجلس الأعلى للجامعات) تخصص علم الحيوان والأقيانوغرافيا البيولوجية (الدورة الثامنة ٢٠٠١ - ٢٠٠٤) .
- عضو لجنة الهندسة الوراثية بالمجالس القومية المتخصصة التابعة لرئاسة الجمهورية.
- عضو اللجنة القومية لتاريخ وفلسفة العلوم التابعة لأكاديمية البحث العلمي (٢٠٠١ - ٢٠٠٤، ٢٠٠٤ - ٢٠٠٧).
- عضو اللجنة القومية للعلوم البيولوجية بأكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا (٢٠٠٥ - ٢٠٠٨) .
- عضو شعبة بحوث أخلاقيات العلوم الأحيائية بأكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا (٢٠٠٦ - ٢٠٠٩) .
- عضو اتحاد الكتاب وعضو مجلس شعبة كتب الأطفال بالاتحاد.
- عضو مجلس تحرير مجلة «أون» التي تصدرها جامعة عين شمس.
- عضو الجمعية العربية للتكنولوجيا الحيوية.

المحتويات

كتب للمؤلف من إصدارات دار المعارف

أولا: كتب ثقافية علمية

١ ـ الجينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية ٢٠٠٨

٢ ـ العلاج بالجينات ـ ٢٠٠٤

٣ ـ س. ج حول ثورة العلوم البيولوجية ـ ٢٠٠٤

٤ ـ نحن والعلوم البيولوجية فى مطلع القرن الحادى والعشرين ـ صدر فى حوالى ٦٠٠ صفحة فى يناير ـ ٢٠٠٠

٥ ـ الاستنساخ ـ القصة الكاملة ـ العدد ٣٦٩ من سلسلة اقرأ ـ أبريل ١٩٩٨.

ثانيا: كتب جامعية

١ ـ علم الخلية لطلاب الجامعات (١٩٩٢) ـ مع ثلاثة مشاركين

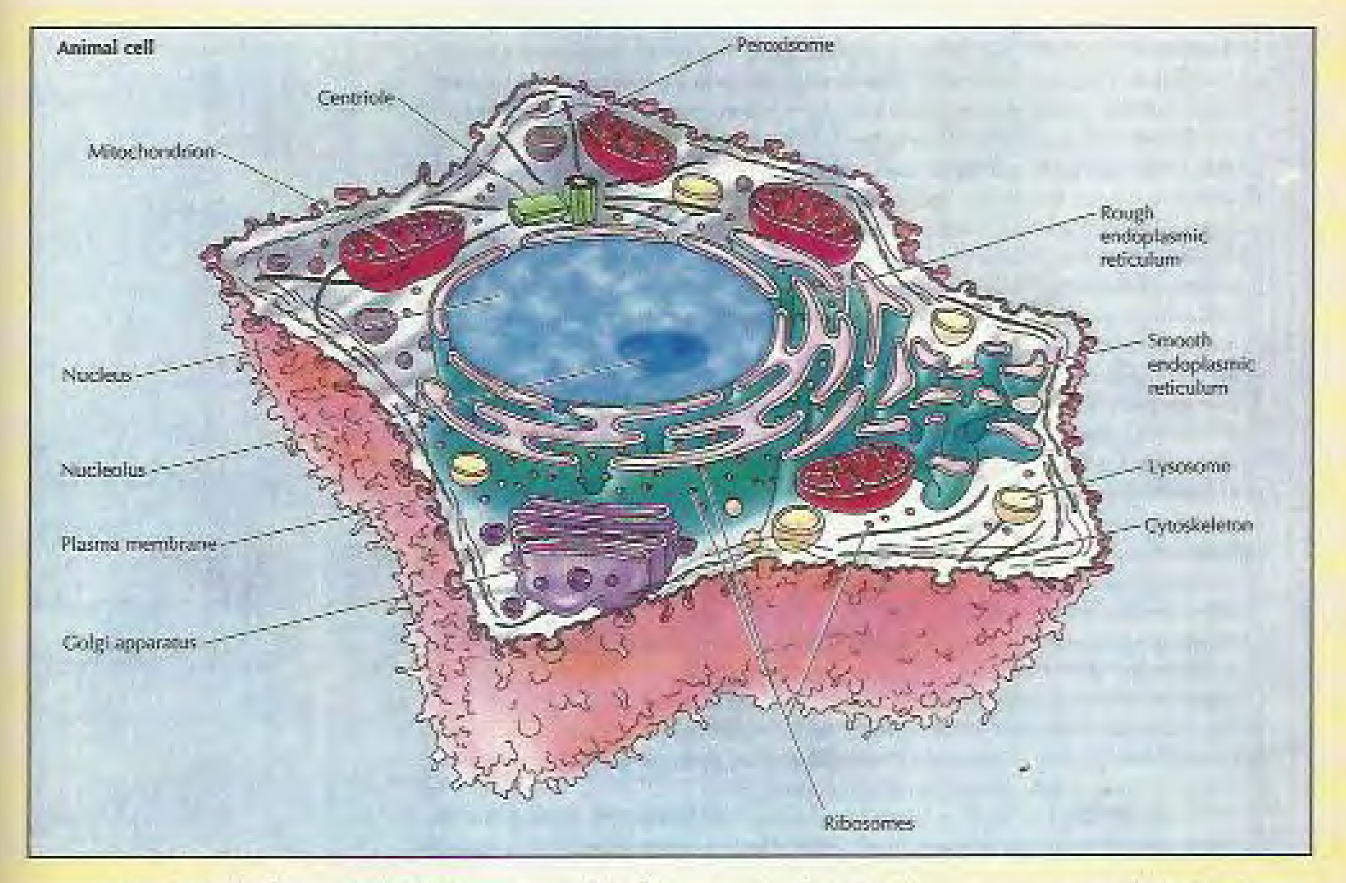
٢ ـ التقنية المجهرية «إعداد الشرائح الميكروسكوبية» مع مؤلف آخر (صدر فى عام ١٩٩٨) ـ لطلاب المرحلة الجامعية الأولى وطلاب الدراسات العليا بكليات العلوم والطب والزراعة والتربية

ثالثا: كتيبات للطلائع لها خلفية علمية

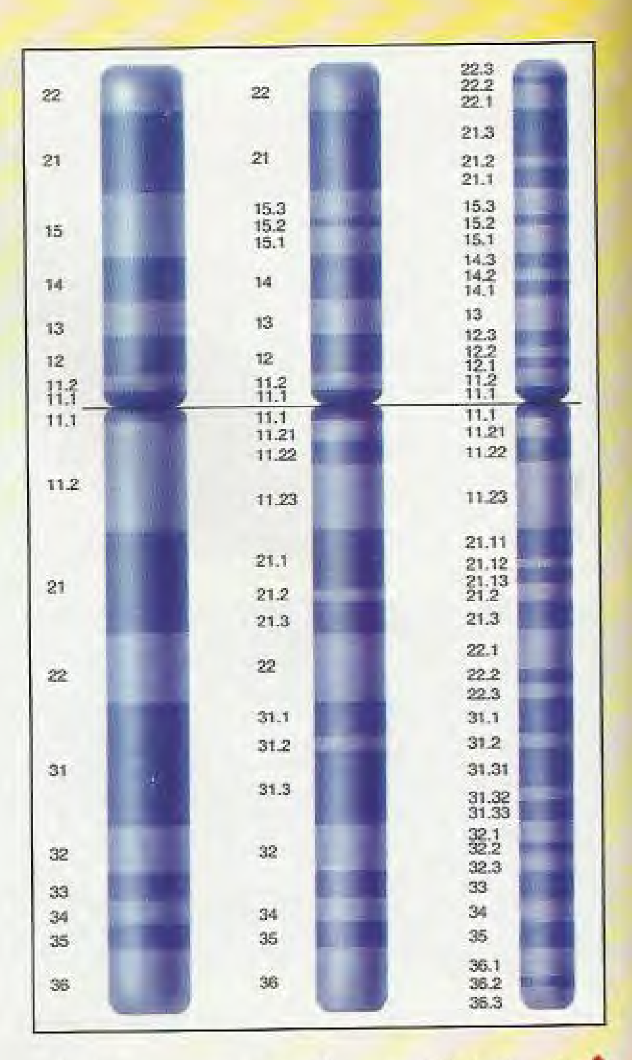
١ ـ معتز وزيزى مع القمر الصناعى	١٩٩٤
٢ ـ بهلول فى رحلته العجيبة	١٩٩٤
٣ ـ نورا وسالى والإنسان الآلى	١٩٩٤
٤ ـ الاستنساخ	١٩٩٨
٥ ـ البيئة فى قريتى ومدينتى	١٩٩٩
٦ ـ الكل والجزء يصنعان الحياة	٢٠٠١
٧ ـ الشفرة الوراثية	٢٠٠١
٨ ـ الهندسة الوراثية فى عالم الحيوان	٢٠٠١
٩ ـ الغدد الصماء	٢٠٠١
١٠ ـ الأصداف	٢٠٠١
١١ ـ التكاثر فى النبات والإنسان	٢٠٠٢
١٢ ـ عالم اللافقاريات المائية	٢٠٠٤
١٣ ـ عالم لا فقاريات اليابسة	٢٠٠٤
١٤ ـ عجائب الأسماك والبرمائيات والزواحف	٢٠٠٧
١٥ ـ عجائب الطيور والثدييات	٢٠٠٧

ملحق الصور الملونة

الفصل الأول

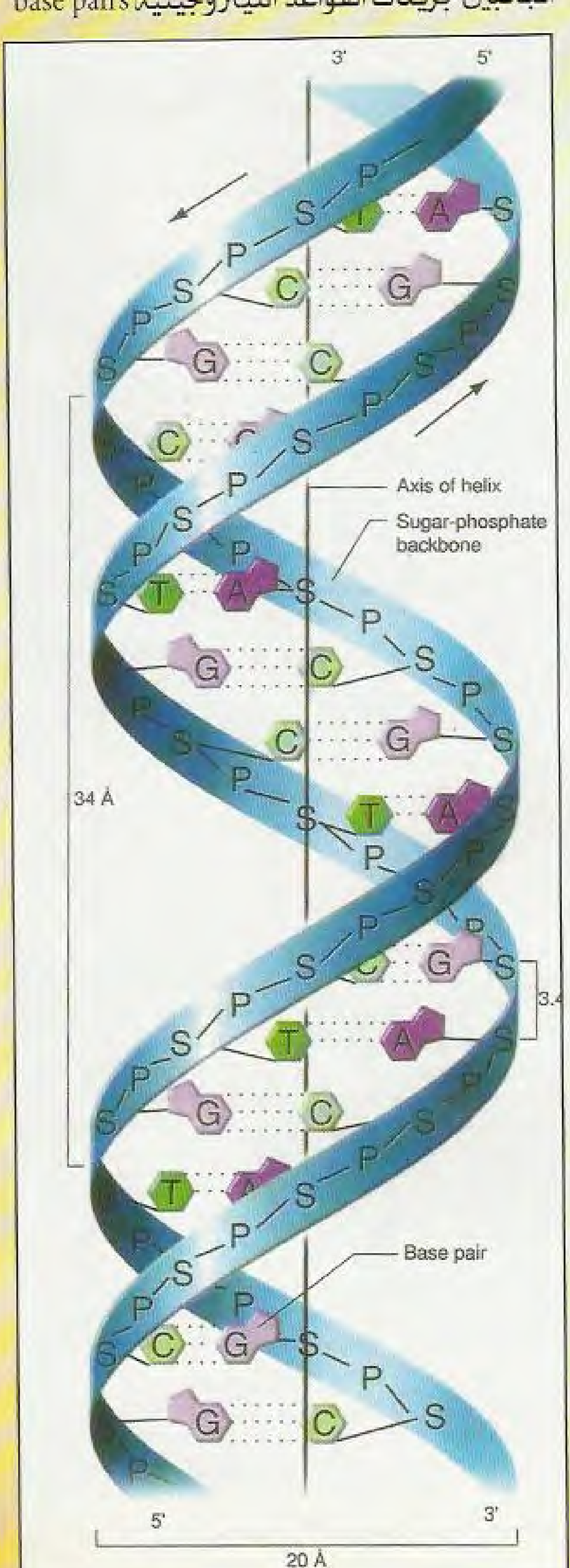


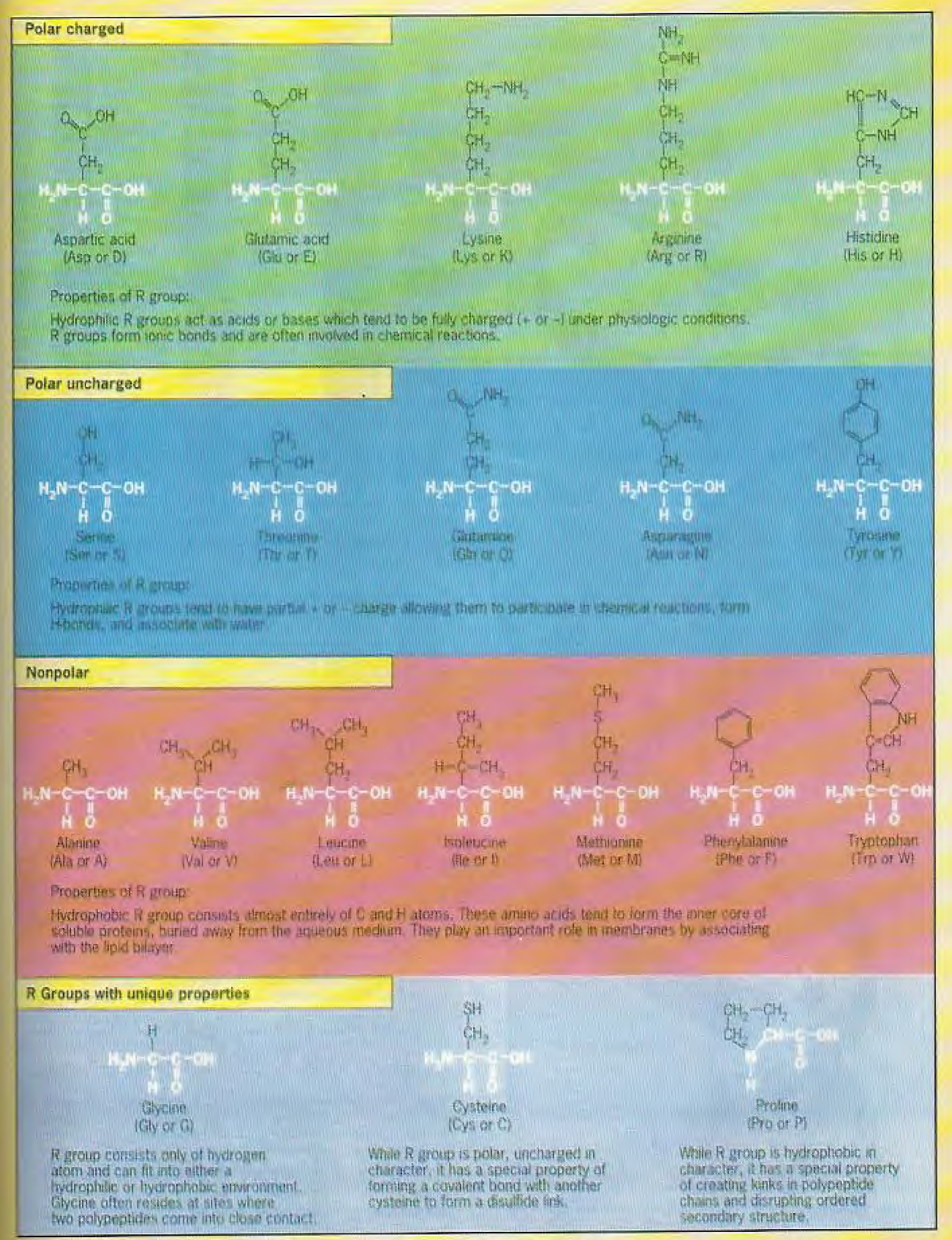
(شكل ٥ ب) رسم مجسم لقطاع فى إحدى خلايا الجسم يبين التراكيب الداخلية بها.



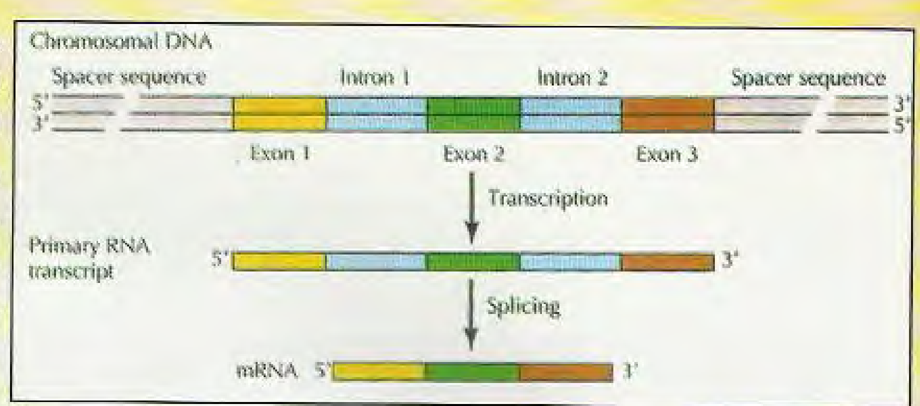
(شكل ١٣) رسم للكروموسوم رقم ٧ يوضح ثلاثة مستويات من الإيضاح لنظام الشرائط وذلك حسب طريقة الصباغة المستخدمة، فما كان يظهر كشريط واحد يمكن مع استخدام طريقة صباغة أفضل أن يظهر كعدة شرائط bands وعدة مناطق بينية interbands. مثال ذلك الشريط 7q31 فى الرسم أقصى اليسار وكيف تحسن إيضاحه فى الرسم الأوسط فظهر فيه الشريطان 7q31.1 & 7q 31.3 حول منطقة بينية 7q31.2 ، ثم تحسن الايضاح أكثر فى الرسم أقصى اليمين حتى إن الشريط 7q31.3 ظهر به الشريطان 7q 31.31 & 7q31.33 والمنطقة البينية 7q31.32.

(شكل ١٨) جزىء DNA يتكون جانبى الجزىء من جزيئات السكر والفوسفات backbone فى نظام يكوّن حلزونا مزدوجا double helix. يصل بين الجانبين جزيئات القواعد النيتروجينية base pairs

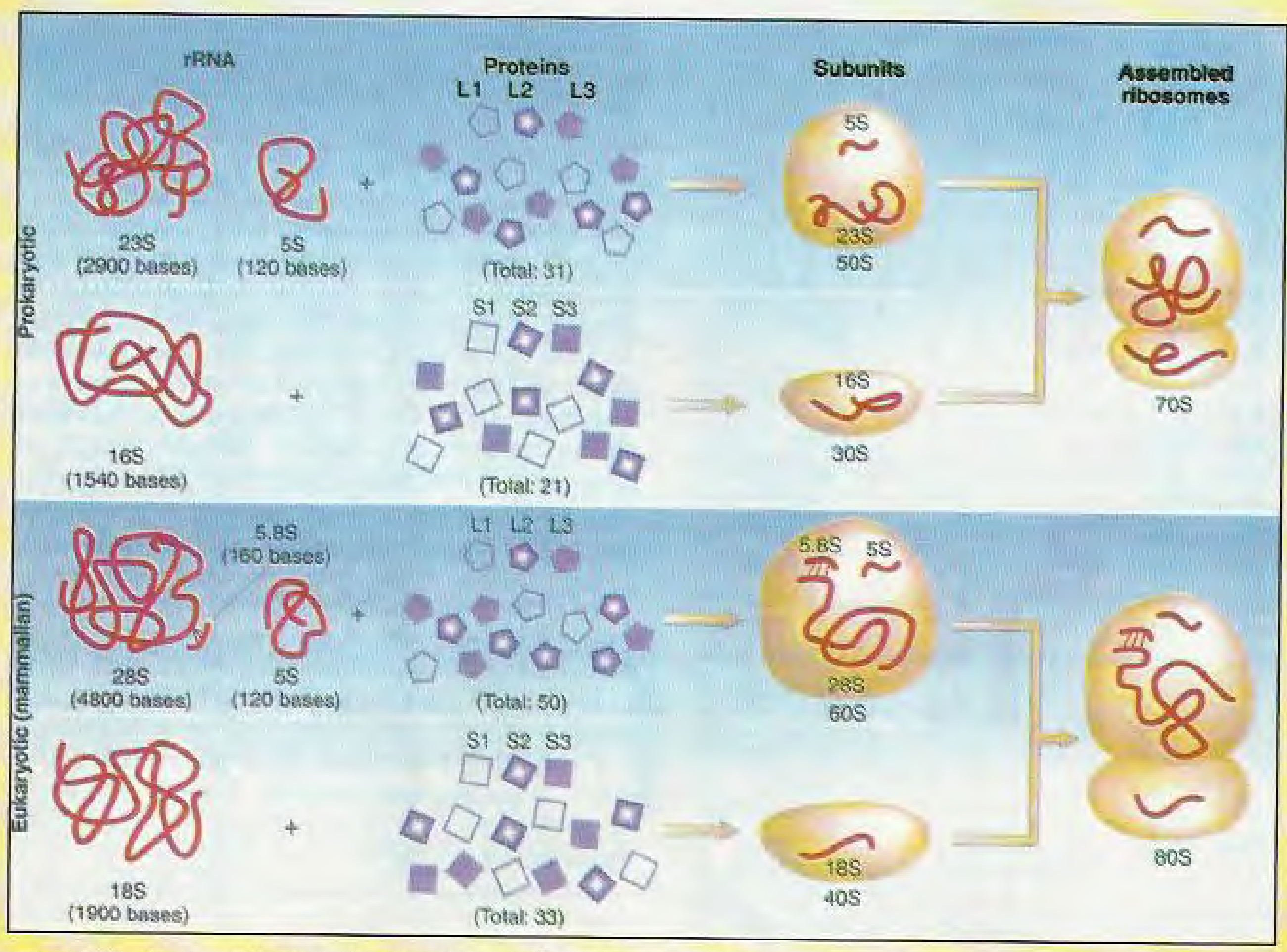




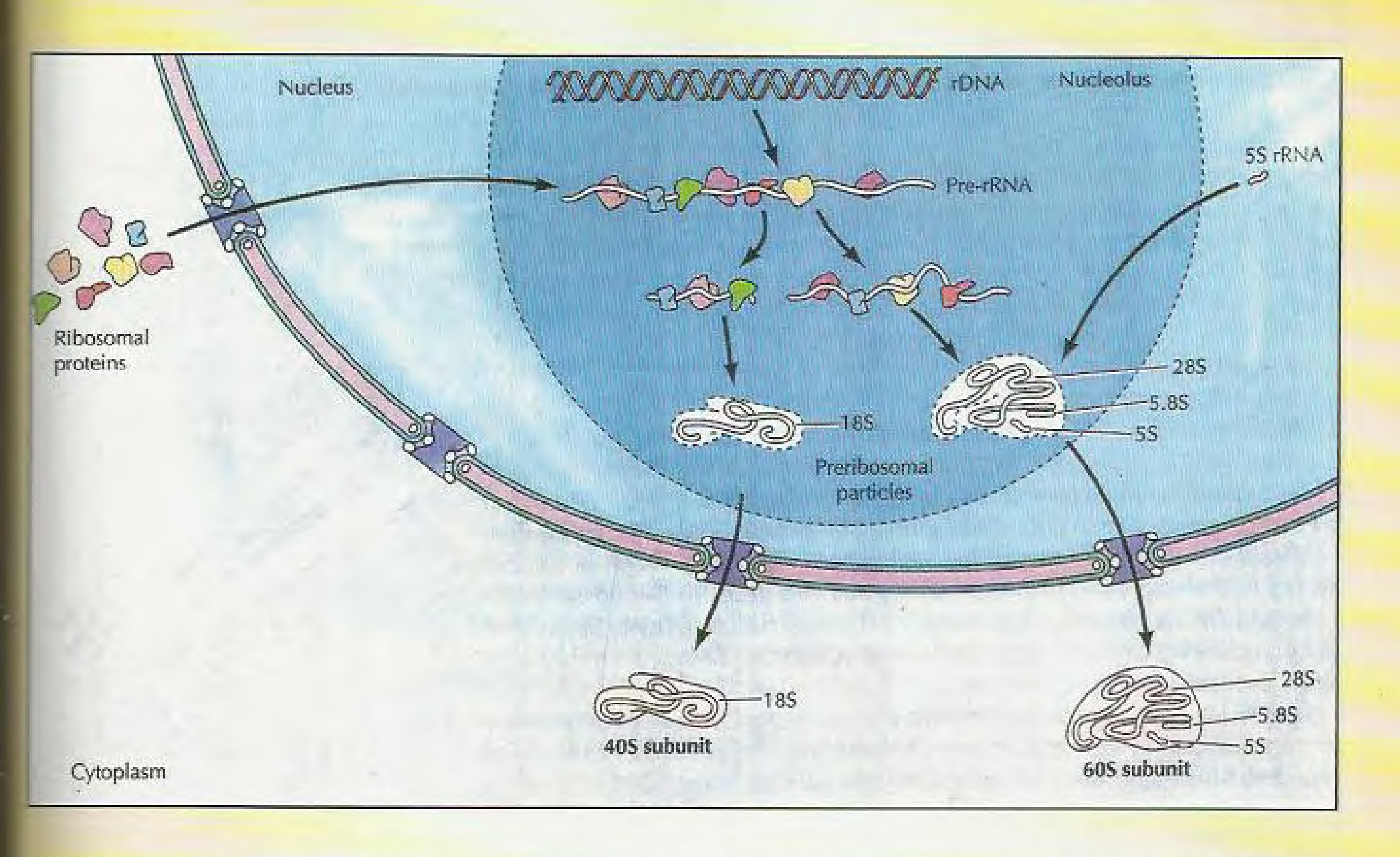
(شكل ٢٣) تركيب الأحماض الأمينية وتصنيفها فى أربع مجموعات



(شكل ٢٥) تركيب الجينات فى الكائنات حقيقيات النواة. يحتوى DNA على مناطق تتابعات شفرية Coding Sequences يطلق عليها اسم إكسونات Exons يتخللها تتابعات غير شفرية Non - coding Sequences تسمى إنترونات intron. يتم نسخ الإكسونات والإنترونات على السواء لتعطى Primary m-RNA. فى مرحلة تالية يتم التخلص من الإنترونات وتلتحم Spliced الإكسونات معا لتكون mature m-RNA.



(شكل ٢٨) مقارنة بين بناء الريبوسومة فى الكائنات أوليات النواة والكائنات حقيقيات النواة. لاحظ أن البروتينات الداخلة فى تكوين الوحيدة الصغيرة للريبوسومة يرمز لها بالحروف L_1, L_2, L_3، أما تلك الداخلة فى تكوين الوحيدة الصغيرة للريبوسومة فيرمز لها بالحروف S_1, S_2, S_3.

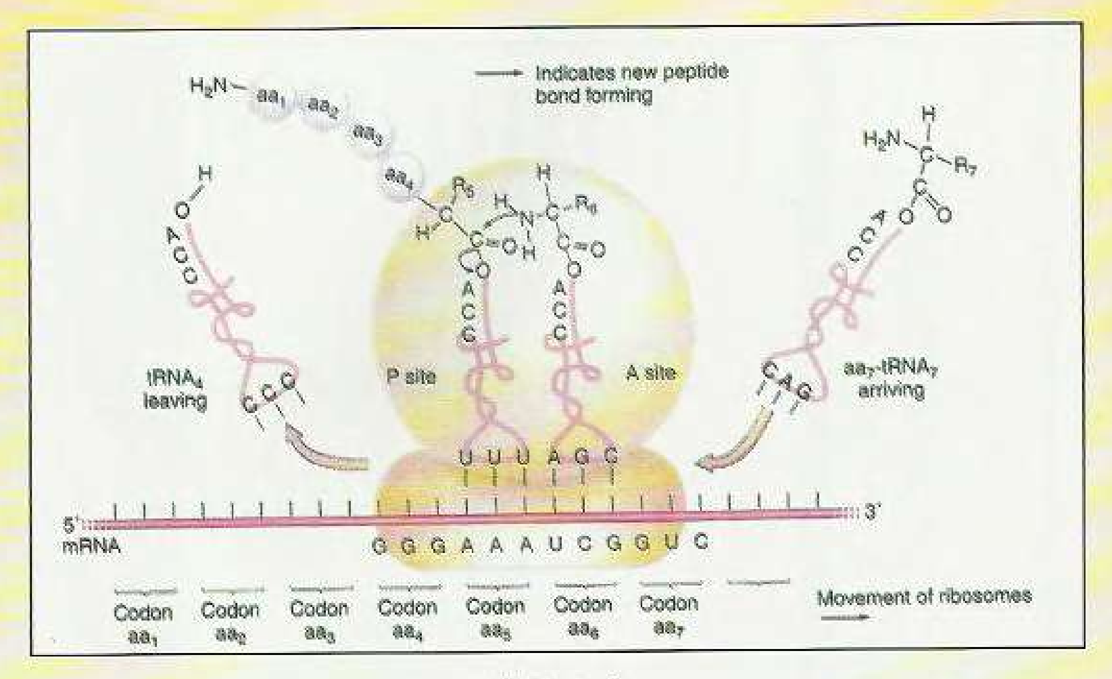


(شـكل ٢٩) آلية تكوين الوحيدات الكبيرة 60S والوحيدات الصغيرة 40S للريبوسومات. لاحظ أن بروتينات الريبوســومة تتخلق فى الســيتوبلازم، وأن 5S rRNA يتخلق فى النواة ثم يدخل إلى النوية، وأن بقية طرز rRNA (وهى 18S، 28S، 5.8S) تتخلق فى النوية. كذلك لاحظ أن ارتباط البروتينات مع حمـض DNA الريبوســومى يتم فى النويــة وذلك قبل تجزئته. بعد تمام تخليق وحيدتى الريبوســومة تترك الوحيدتين النوية إلى السيتوبلازم.

Amino Acids and Their Symbols			Codons					
aspartic acid	Asp	D	GAC	GAU				
glutamic acid	Glu	E	GAA	GAG				
arginine	Arg	R	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU
lysine	Lys	K	AAA	AAG				
histidine	His	H	CAC	CAU				
asparagine	Asn	N	AAC	AAU				
glutamine	Gln	Q	CAA	CAG				
serine	Ser	S	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU
threonine	Thr	T	ACA	ACC	ACG	ACU		
tyrosine	Tyr	Y	UAC	UAU				
alanine	Ala	A	GCA	GCC	GCG	GCU		
glycine	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU		
valine	Val	V	GUA	GUC	GUG	GUU		
leucine	Leu	L	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU
isoleucine	Ile	I	AUA	AUC	AUU			
proline	Pro	P	CCA	CCC	CCG	CCU		
phenylalanine	Phe	F	UUC	UUU				
methionine	Met	M	AUG					
tryptophan	Trp	W	UGG					
cysteine	Cys	C	UGC	UGU				
STOP codons			UAA	UAG	UGA			

KEY: negatively charged polar amino acids; positively charged polar amino acids; uncharged polar amino acids; nonpolar amino acids

(شكل ٣٠) المجموعات المختلفة للأحماض الأمينية، والرمز ثلاثى الحروف أو أحادى الحرف الدال على كل منها، الشكل يوضح أيضا الشفرة الوراثية أو الشفرات التى تدل على كل حمض أمينى. أسفل الشكل شفرات الإيقاف الثلاث.

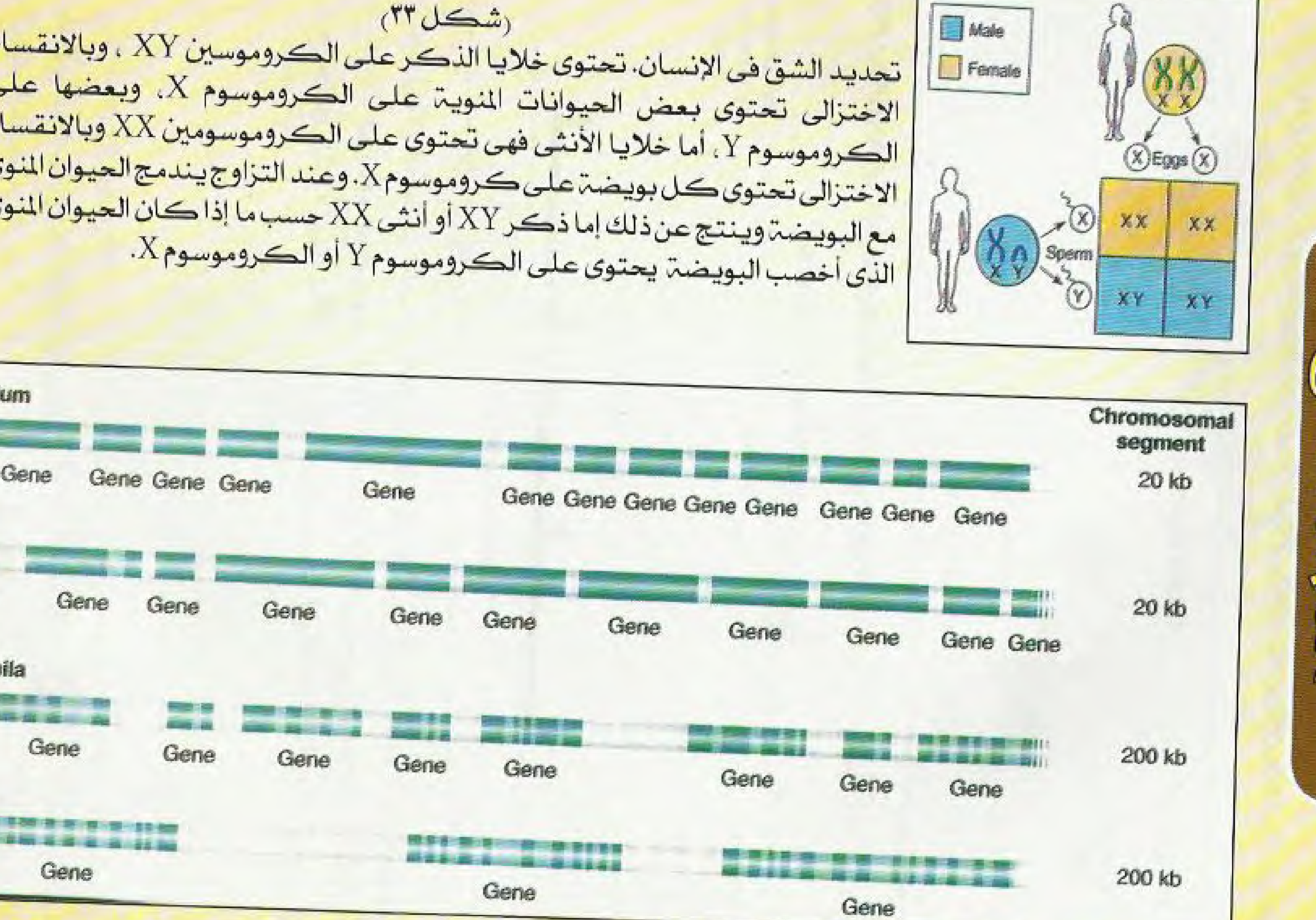


(شكل ٣٢)

راجع شرح شكل ٣١. لاحظ هنا الشفرات الوراثية على حمض m-RNA، وأن عملية تخليق سلسلة عديد الببتيد تتم فى الاتجاه من $\bar{5}-\bar{3}$ بالنسبة لجزىء m-RNA، وأنه قد تم فعلا بناء تسلسل من أربعة أحماض أمينية رمز إليها فى الرسم aa1_aa2_aa3_aa4 . وأن حمض t-RNA الذى كان يحمل الحمض الأمينى الرابع قد ترك الموقع P، وأن حمض t-RNA الذى كان يحمل الحمض الأمينى السابع جاء ليرتبط بالريبوسومة عند الموقع «A».

(شكل ٣٣)

تحديد الشق فى الإنسان. تحتوى خلايا الذكر على الكروموسين XY ، وبالانقسام الاختزالى تحتوى بعض الحيوانات المنوية على الكروموسوم X، وبعضها على الكروموسوم Y، أما خلايا الأنثى فهى تحتوى على الكروموسومين XX وبالانقسام الاختزالى تحتوى كل بويضة على كروموسوم X. وعند التزاوج يندمج الحيوان المنوى مع البويضة وينتج عن ذلك إما ذكر XY أو أنثى XX حسب ما إذا كان الحيوان المنوى الذى أخصب البويضة يحتوى على الكروموسوم Y أو الكروموسوم X.



(شكل ٤٣) بنيان الجين فى أربعة من الكائنات الحية:

اللون الأخضر الفاتح = إنترونات اللون الأخضر الداكن = إكسونات اللون الأبيض = مناطق بين الجينات

Prokaryote gene

Regulatory region for transcription initiation

Coding region

Transcription termination signals

Eukaryote gene

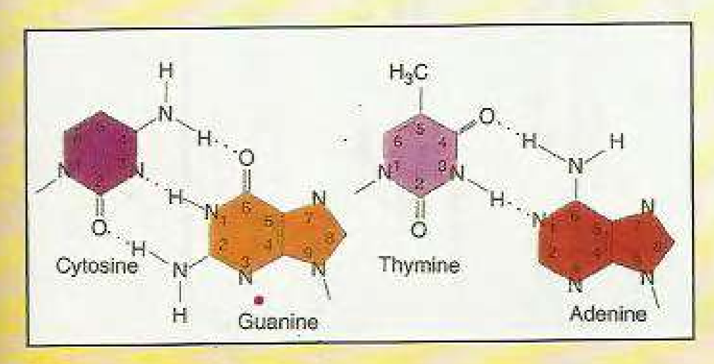
Regulatory region for transcription initiation

Introns

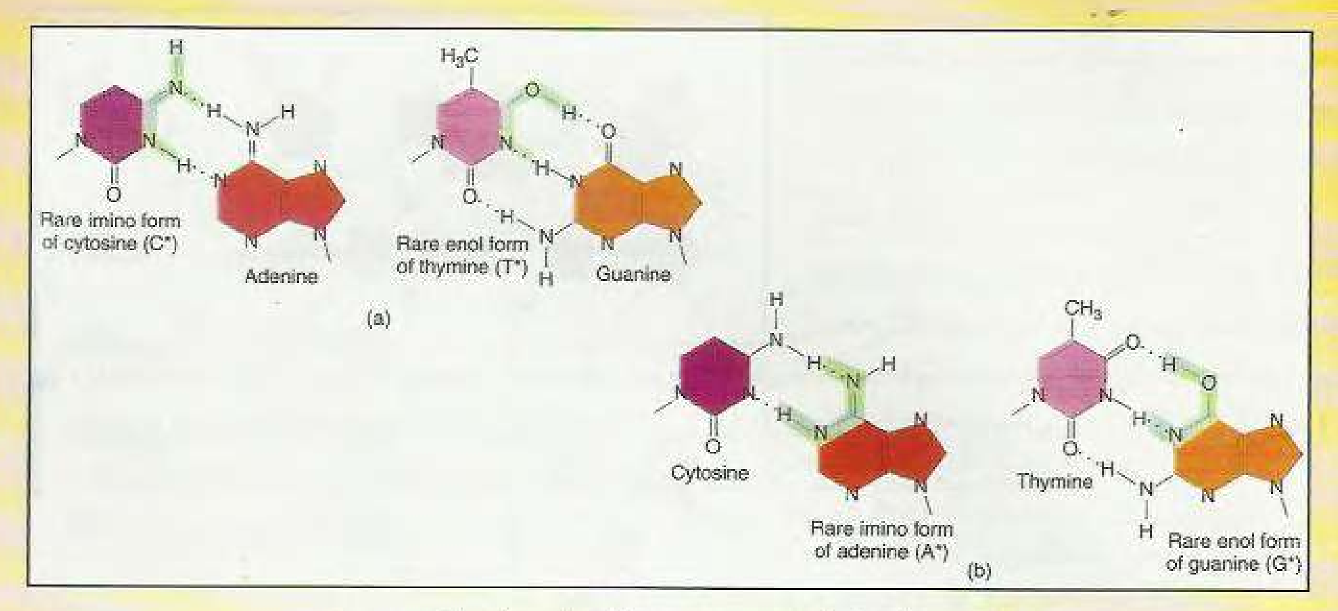
Transcription termination signals

Coding region (exons)

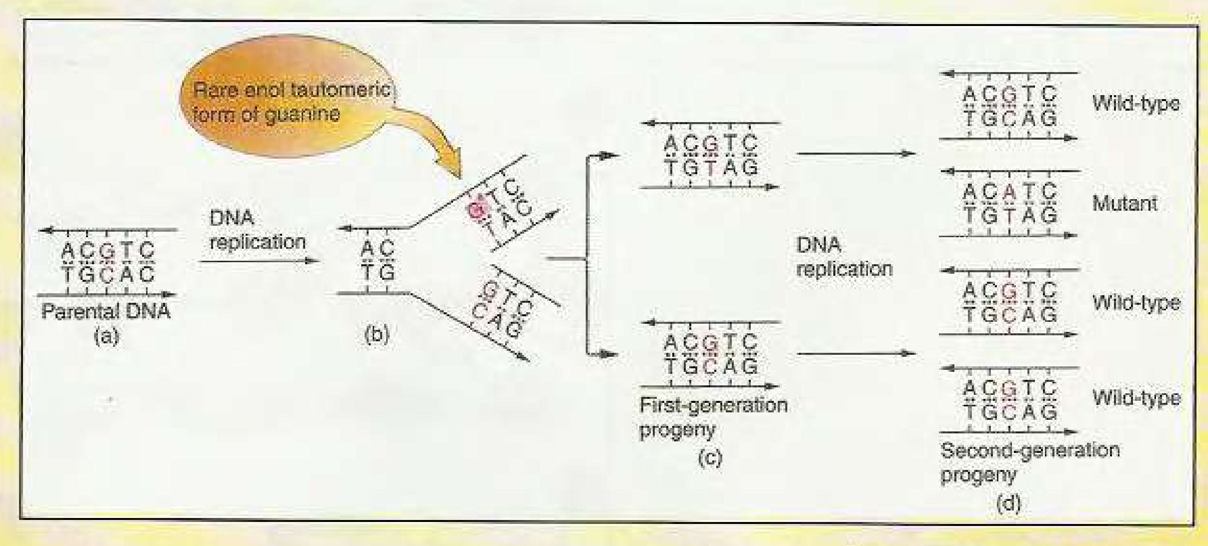
(شكل ٤٤): التركيب العام للجين فى كل من أوليات النواة Prokaryotes وحقيقيات النواة Eukaryotes. فى بداية الجين يوجد تتابع منظم يلزم البدء فى عملية النسخ، وفى نهاية الجين يوجد تتابع يكون إشارة لإنهاء عملية النسخ. فى حقيقيات النواة توجد إنترونات تتخلل الجين.



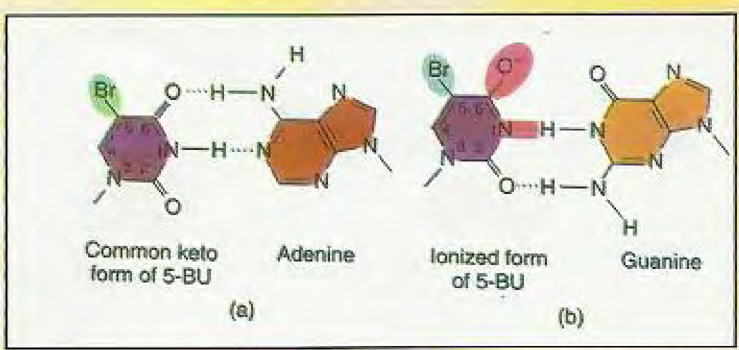
(شكل ٤٧)
ارتباط القواعد النيتروجينية بعضها ببعض وفقا للهيئة السوية Keto form.



(شكل٤٨) ارتباط غير سوى بين القواعد النيتروجينية
(a) الهيئة tautomeric للبريميدينات
(b) الهيئة tautomeric للبيورينات



(شكل٤٩) خطوات نشأة طفرة نتيجة إحلال الهيئة enol tautomeric للجوانين محل الجوانين السوى فى الحمض النووى (a) عند تضاعفه فى المرة الأولى (b, c)، ثم تضاعفه فى المرة الثانية (d).



(شـكل٥٠) رسـم يوضح تضمين مركب (5-BU) 5-bromouracil بالخطأ فى بناء جزىء DNA حيث إنه مناظر للثايمين analog of thymine .

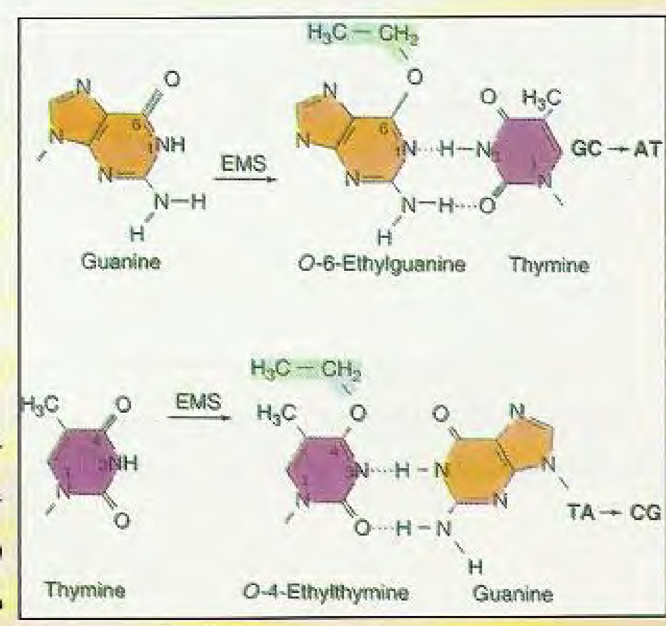
a) المركب (5-BU) فى الهيئة Keto يرتبط مع الأدنين وبذا فهو يحل محل الثايمين.

b) المركب (5-BU) يتواجد لبعض الوقت فى صورة متأينة ionized بسبب وجود ذرة البروم التى تسبب إعادة توزيع الالكترونات. فى هذه الحالة يرتبط المركب (5-BU) مع الجوانين بدلا من ارتباط هذا الأخير مع السيتوسين. يترتب على هذا الوضع طفرات عند تضاعف الحمض النووى.

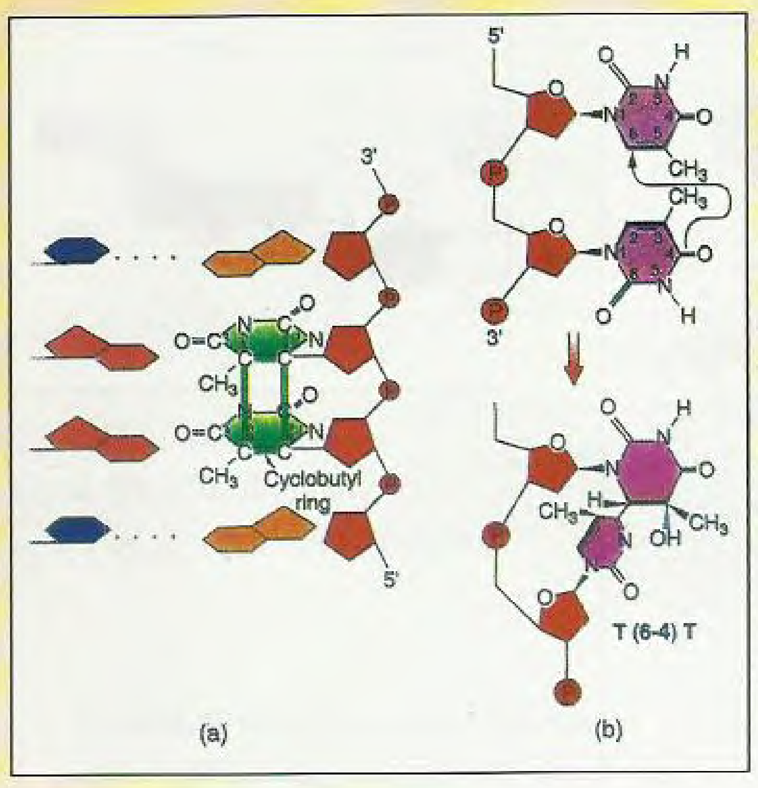
(شـكل٥١) : رسم يوضح تضمين مركب (2-AP) 2-aminopurine بالخطأ فى بناء جزئ DNA حيث إنه مناظر للأدنين analog of adenine.

a) المركب (2-AP) يرتبط مع الثايمين وبذا فهو يحل محل الأدنين.

b) المركب (2-AP) فى الحالة protonated وعندئذ يرتبط مع السيتوسين.



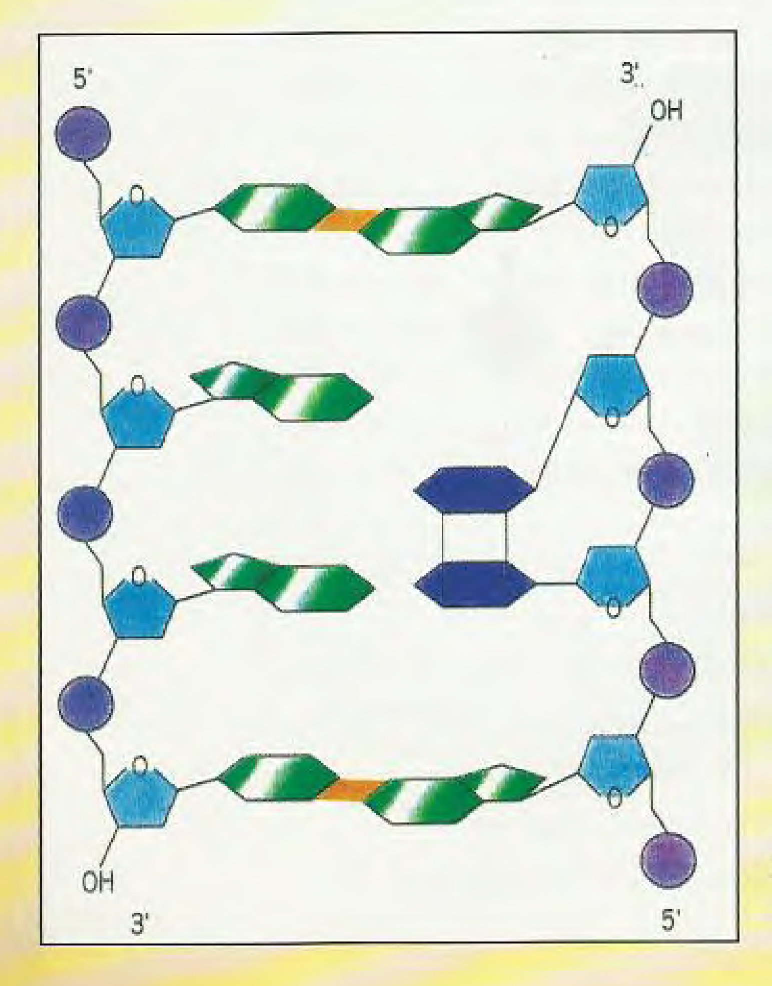
(شـكل٥٣)
عامل الألكله EMS يسبب ethylation للجوانين عند الذرة رقم (٦)، وللثايمين عند الذرة رقم (٤). وفى الحالتين يحدث ترابط مع قاعدة نيتروجينية مغايرة للحالة السوية.



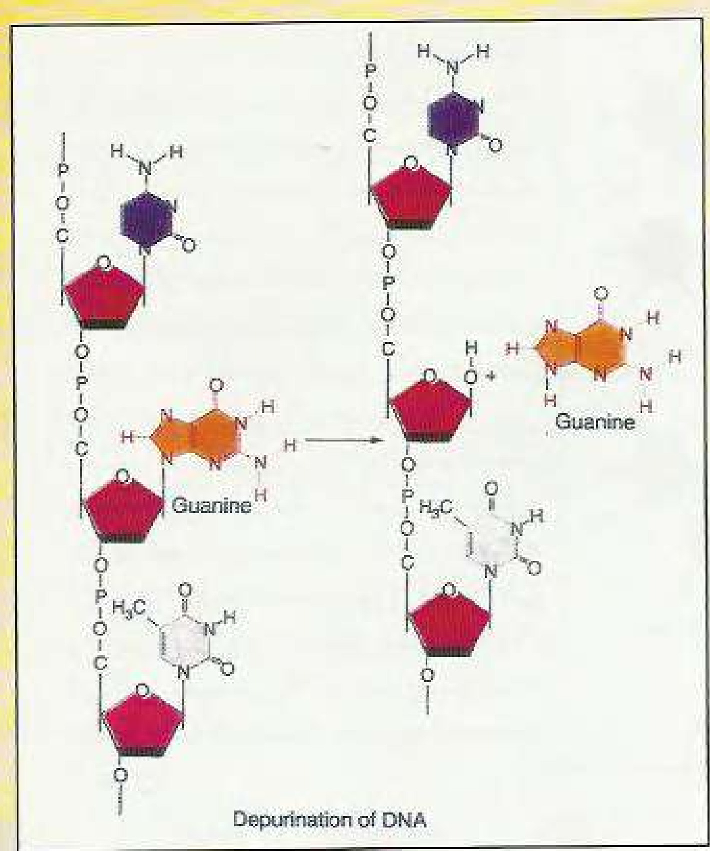
(شكل٥٥)

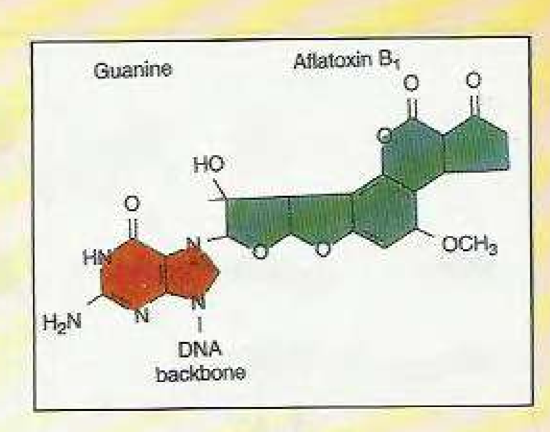
(a) ارتباط اثنين من البيريميدينات متجاورين على نفس شريط جزيء DNA معا ليكونا مايعرف باسم dimer، ويتم ذلك الارتباط بالتأثير على الرابطة المزدوجة بين ذرتى الكربون رقمى ٥، ٦ فى كل قاعدة، ويحدث هذا التغير تحت تأثير الضوء فوق البنفسجى.

(b) ارتباط اثنين من البيريميدنات متجاورين على نفس شريط جزيء DNA معا ليكونا dimer، ويتم ذلك بين ذرة الكربون رقم (٤) فى بيريميدين وذرة الكربون رقم (٦) فى البيريميدين الآخر مما ينتج عنه اضطراب فى بناء جزيء الحمض النووى.



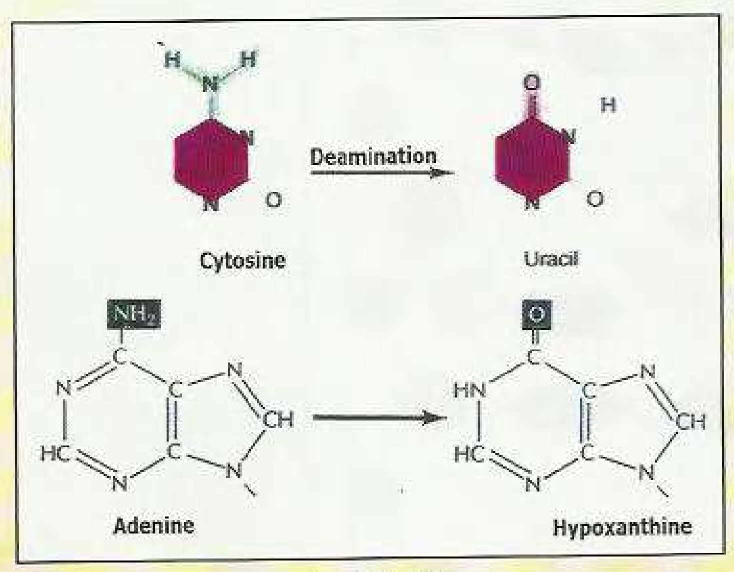
(شكل٥٧) تكوين pyrimidine dimer فى جزيء DNA تحت تأثير UV irradiation



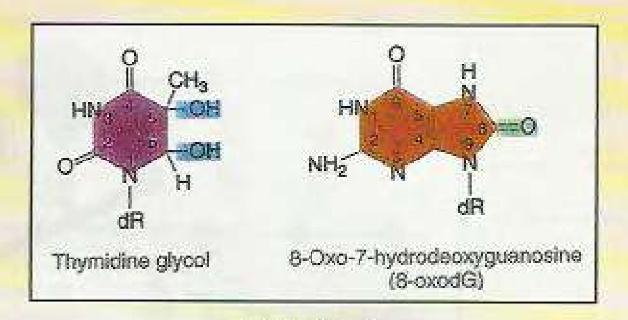


(شكل٥٨)
ارتباط الإفراز الفطرى aflatoxin B1
مع الجوانين فى جزىء المادة الوراثية DNA

(شكل٥٩) فقد البيورين «جوانين»
من شريط الحمض النووى DNA فيما
يعرف باسم Depurination



(شكل٦٠)
نزع مجموعة «أمين» Deamination
من كل من القاعدتين سيتوسين وأدنين



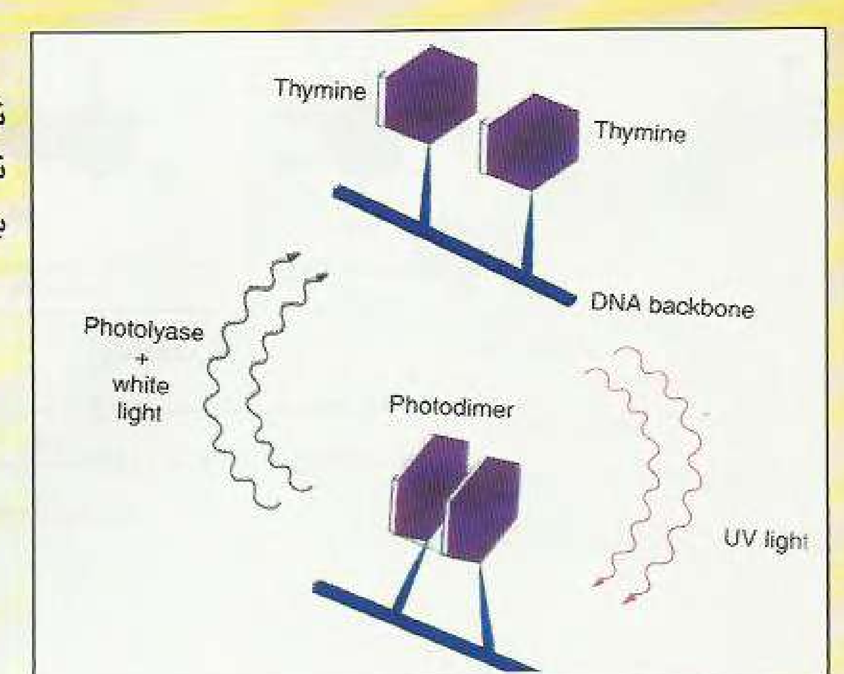
(شكل٦٢)

نماذج من نواتج كيميائية نتيجة تعرض الحمـض النـووى لشـوارد الأوكسـجين الحرة dR = deoxyribose

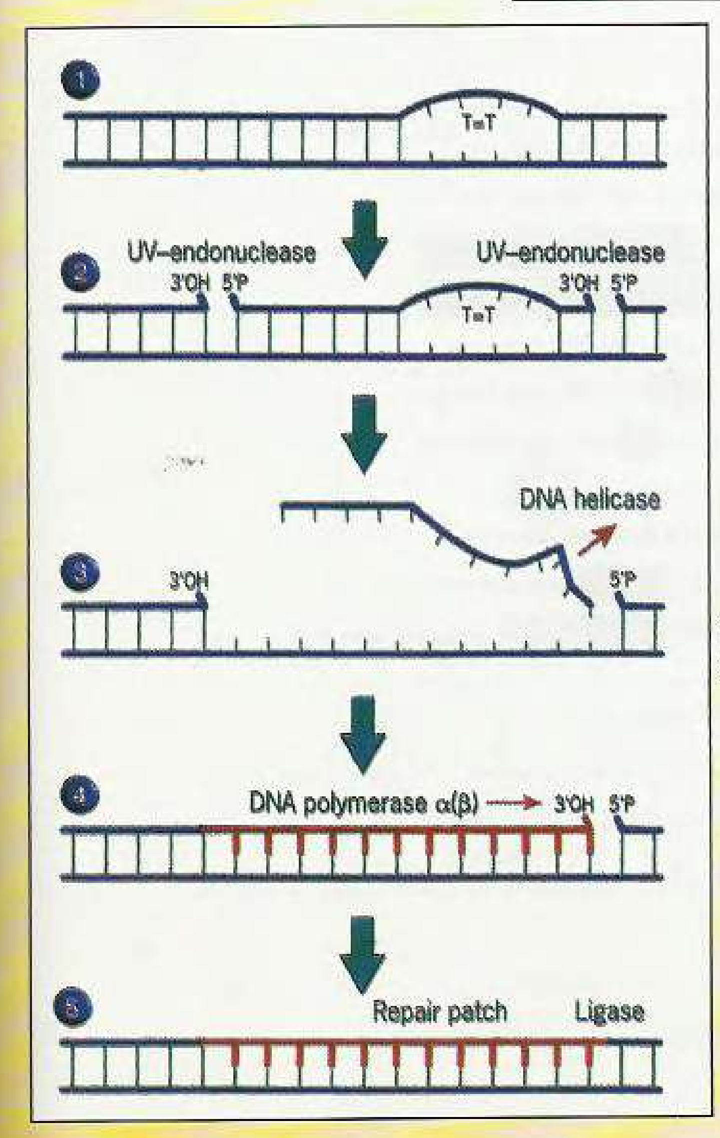
Normal	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Missense	THQ ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Nonsense	THE ONE BIG
Frameshift	THE ONE QBI GFL YHA DON ERE DEY
Deletion	THE ONE BIG HAD ONE RED EYE
Insertion	THE ONE BIG WET FLY HAD ONE RED EYE
Duplication	THE ONE BIG FLY FLY HAD ONE RED EYE
Expanding mutation	
generation 1	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
generation 2	THE ONE BIG FLY FLY FLY HAD ONE RED EYE
generation 3	THE ONE BIG FLY FLY FLY FLY FLY HAD ONE RED EYE

(شكل٦٣)

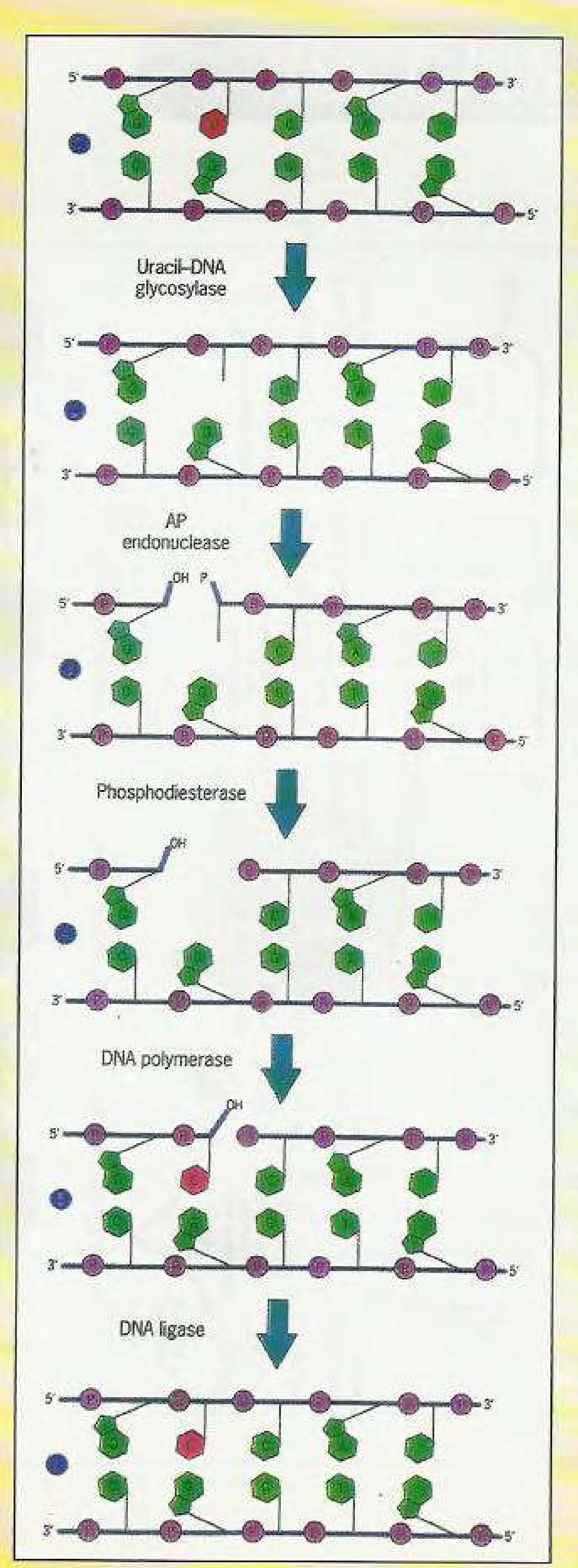
جملة فى السطر الأول تتكون كل كلمة من كلماتها من ثلاثة حروف (أشبه بشفرات الجين)، وإجراء تناظر بين ما يحدث فى هذه الجملة نتيجة بعض التغيرات فى حروفها وما يحدث فى الجين نتيجة بعض الطفرات.



(شكل٦٤)
تفكيك الدايمر- الذى نتج تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية - بواسطة إنزيم photolyase.

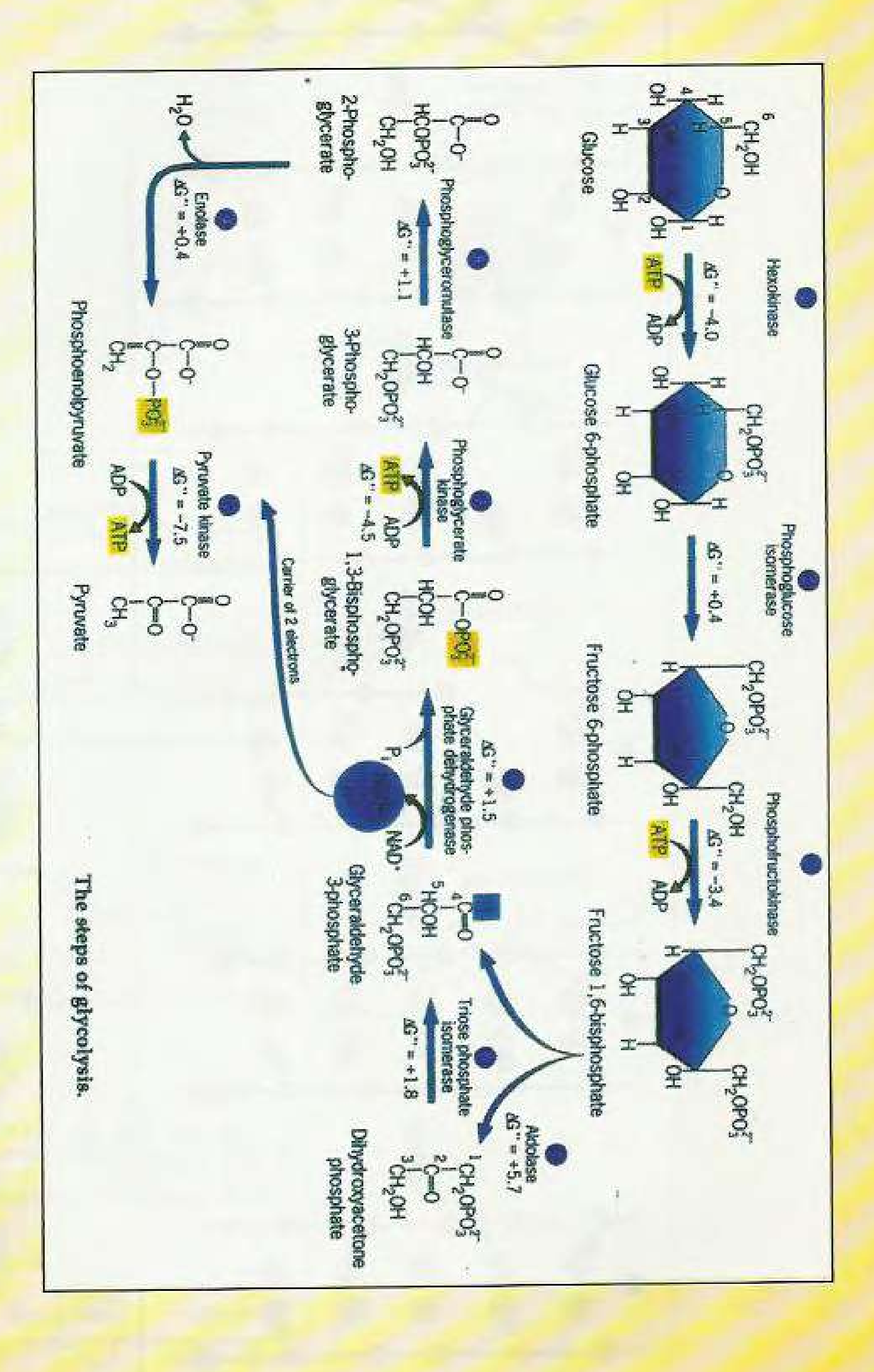


(شكل٦٦)
إصلاح الحمض النووى DNA عن طريق البدء بقطع النيوكليوتيد Nucleotide excision repair



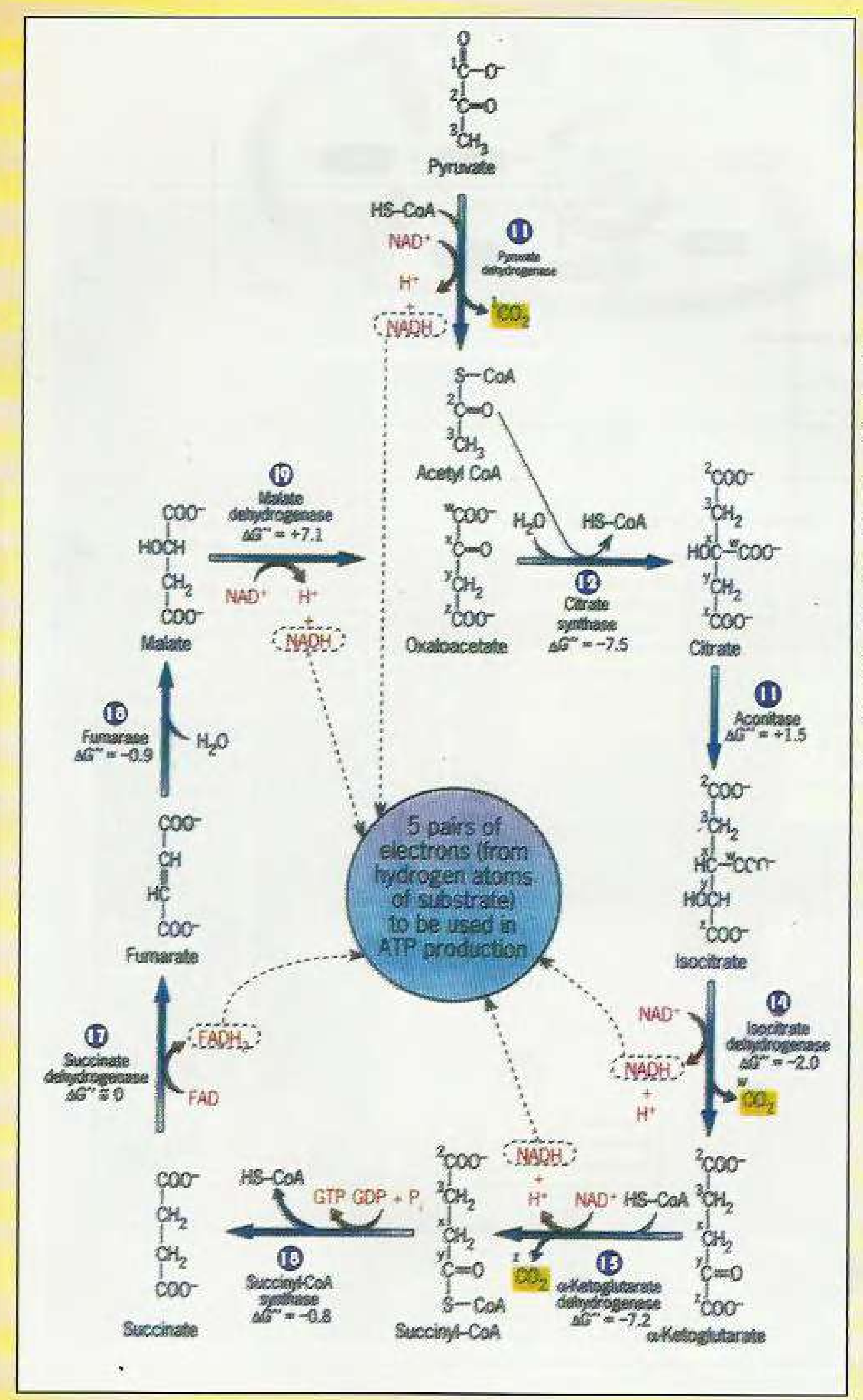
(شكل٦٧)
إصلاح الحمض النووى DNA عن طريق البدء بقطع القاعدة النيتروجينية Base excision repair.

الفصل الرابع

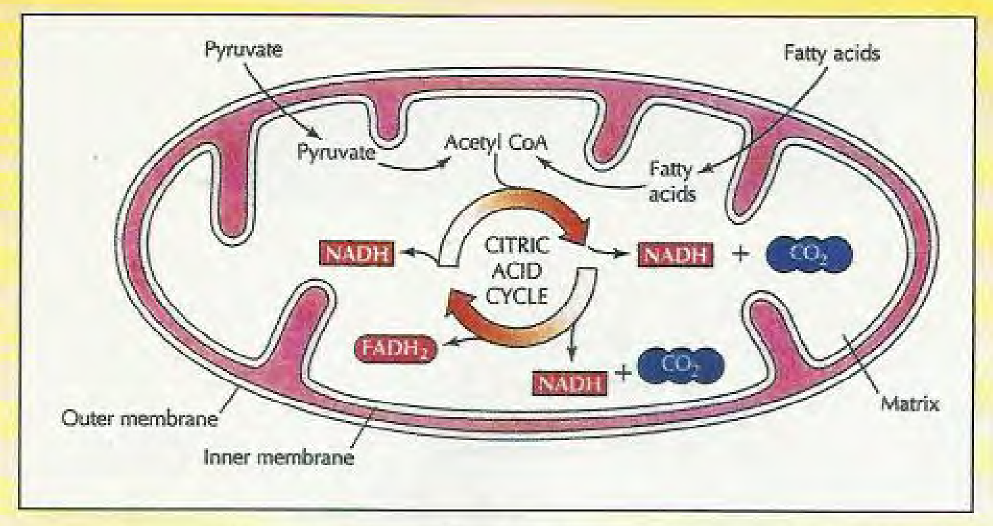


(شكل ٣١)

مراحل تكسير جزيء الجلوكوز Glycolysis



(شكل٧٣)
دورة كريس
Krebs' Cycle
حسب اسم العالم
الذى صاغها
وتسمى أيضا
Tricabocylic Acid Cycle
(TCA)
حسب أول مركب
يتكون فيها.



(شكل٧٤) التحولات الكيميائية فى الأرضية الداخلية للميتوكوندريا

Transport of electrons from NADH

The electron transfers in complexes I, III, and IV are associated with a decrease in free energy, which is used to pump protons from the matrix to the intermembrane space, establishing a proton gradient across the inner membrane. The energy stored in the proton gradient is then used to drive ATP synthesis as the protons flow back to the matrix through complex V.

Electrons are then transferred to cytochrome c, a peripheral membrane protein, which carries electrons to complex IV.

The electrons are then transferred to coenzyme Q, which carries electrons through the membrane to complex III.

Pairs of electrons enter the electron transport chain from NADH in complex I.

Complex IV transfers electrons to molecular oxygen.

$NAD^+ + H^+$

NADH

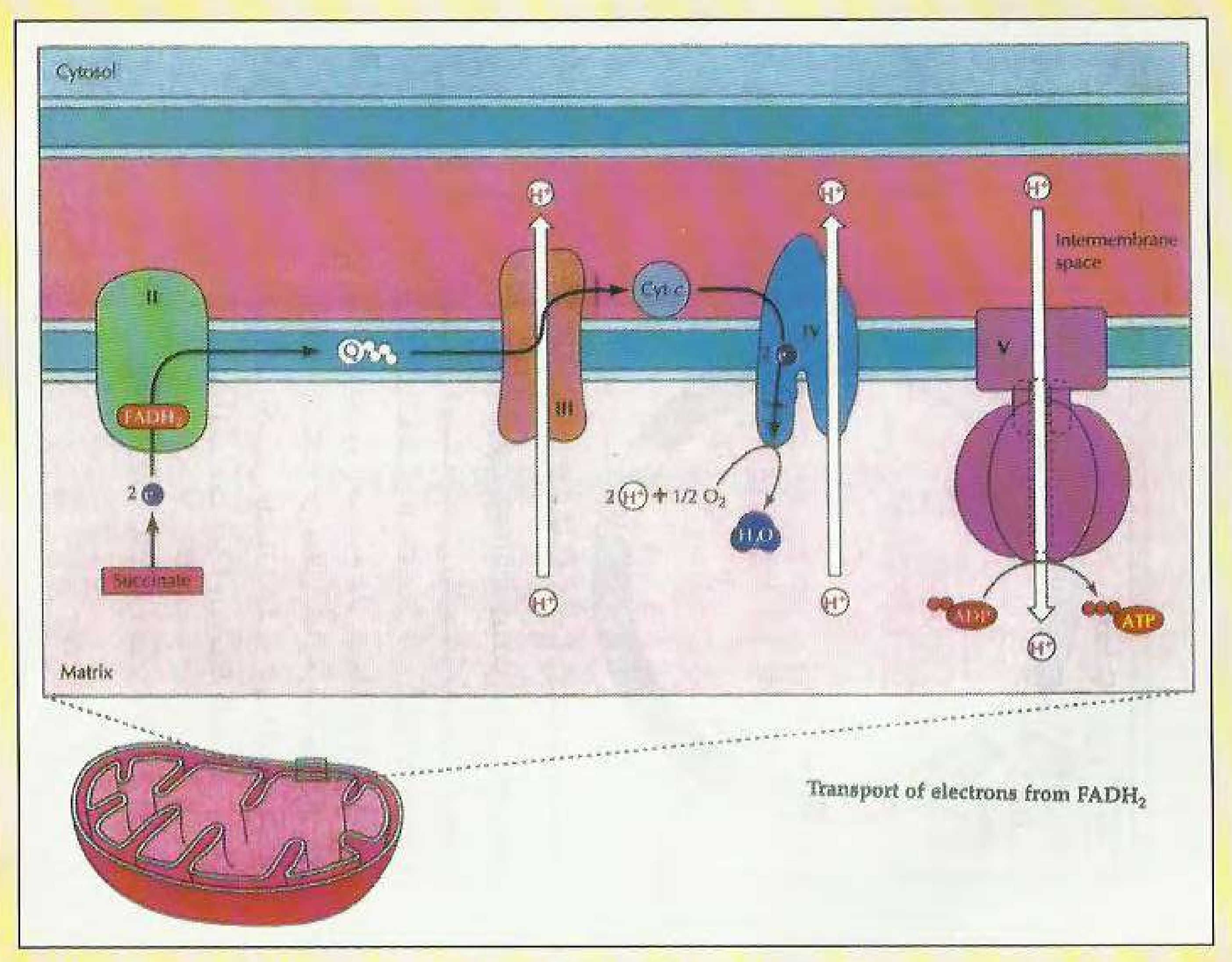
$2H^+ + 1/2\ O_2$

H_2O

ATP

Matrix

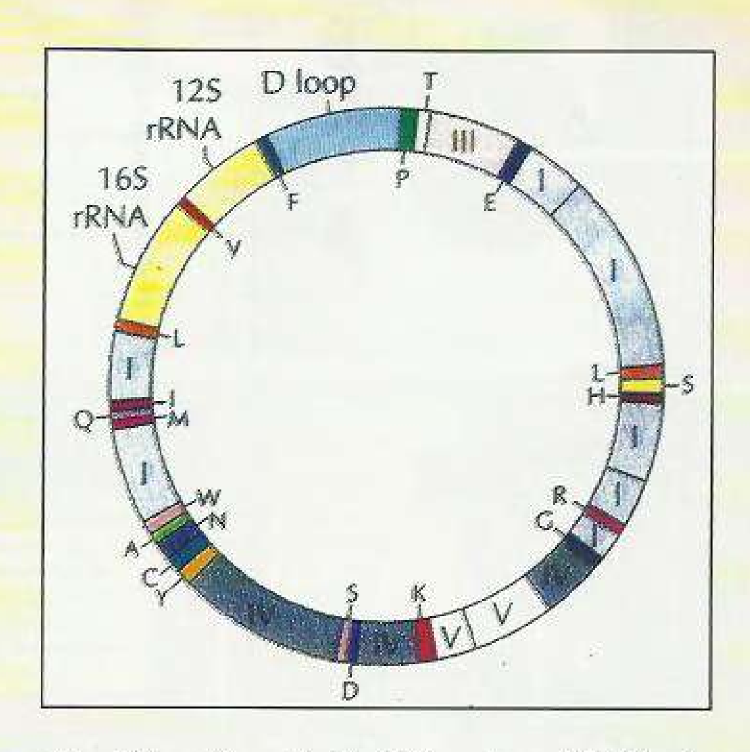
(شكل٧٥) نقل الالكترونات من مركب NADH.



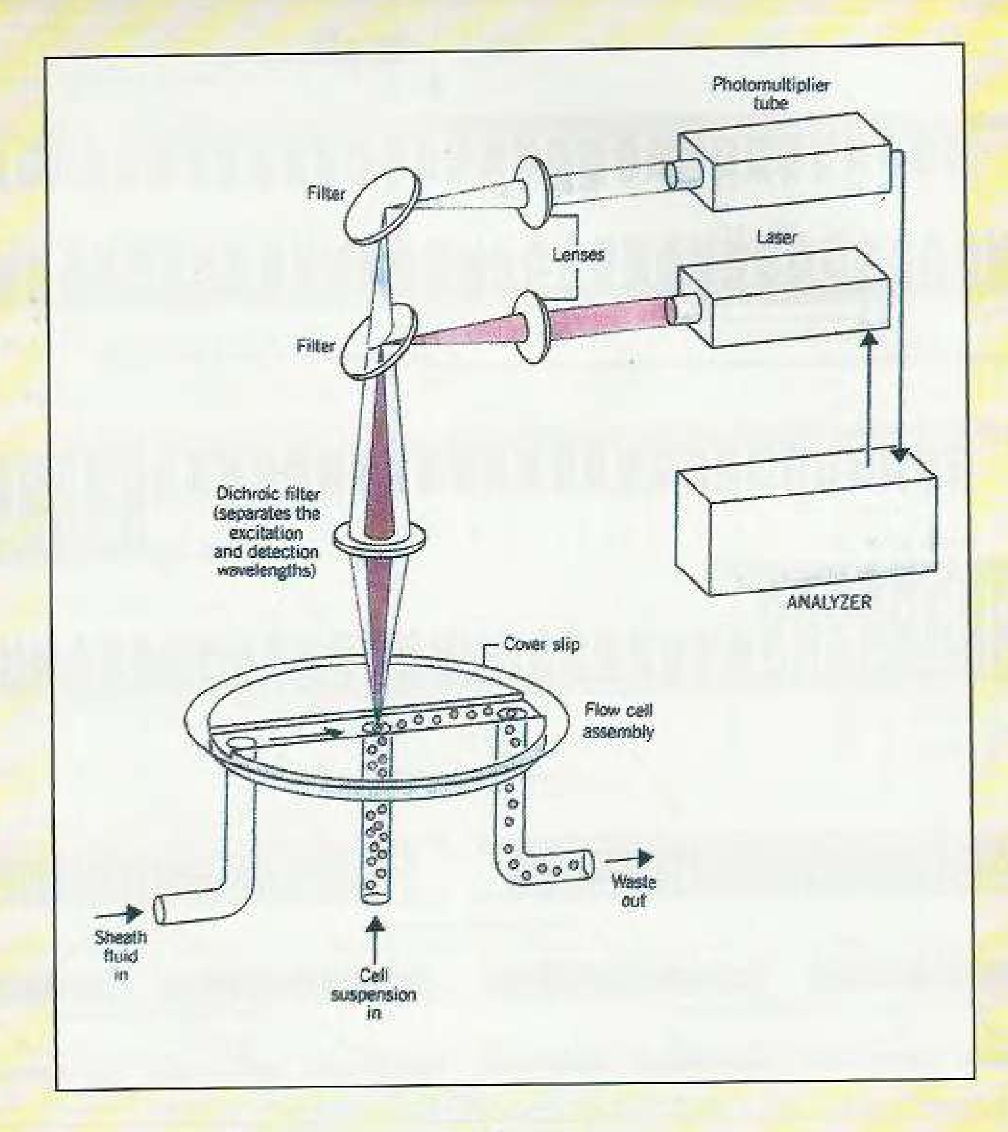
Transport of electrons from $FADH_2$

(شكل٧٦)

نقل الالكترونات من مركب $FADH_2$: لاحظ أن نقل الالكترونات من مركب $FADH_2$ إلى co - enzyme Q لا يصحبه نقص ملحوظ فى الطاقة الحرة، وعلى ذلك فإن البروتونات لاتضخ عبر الغشاء الداخلى للميتوكوندريا عند Complex II .

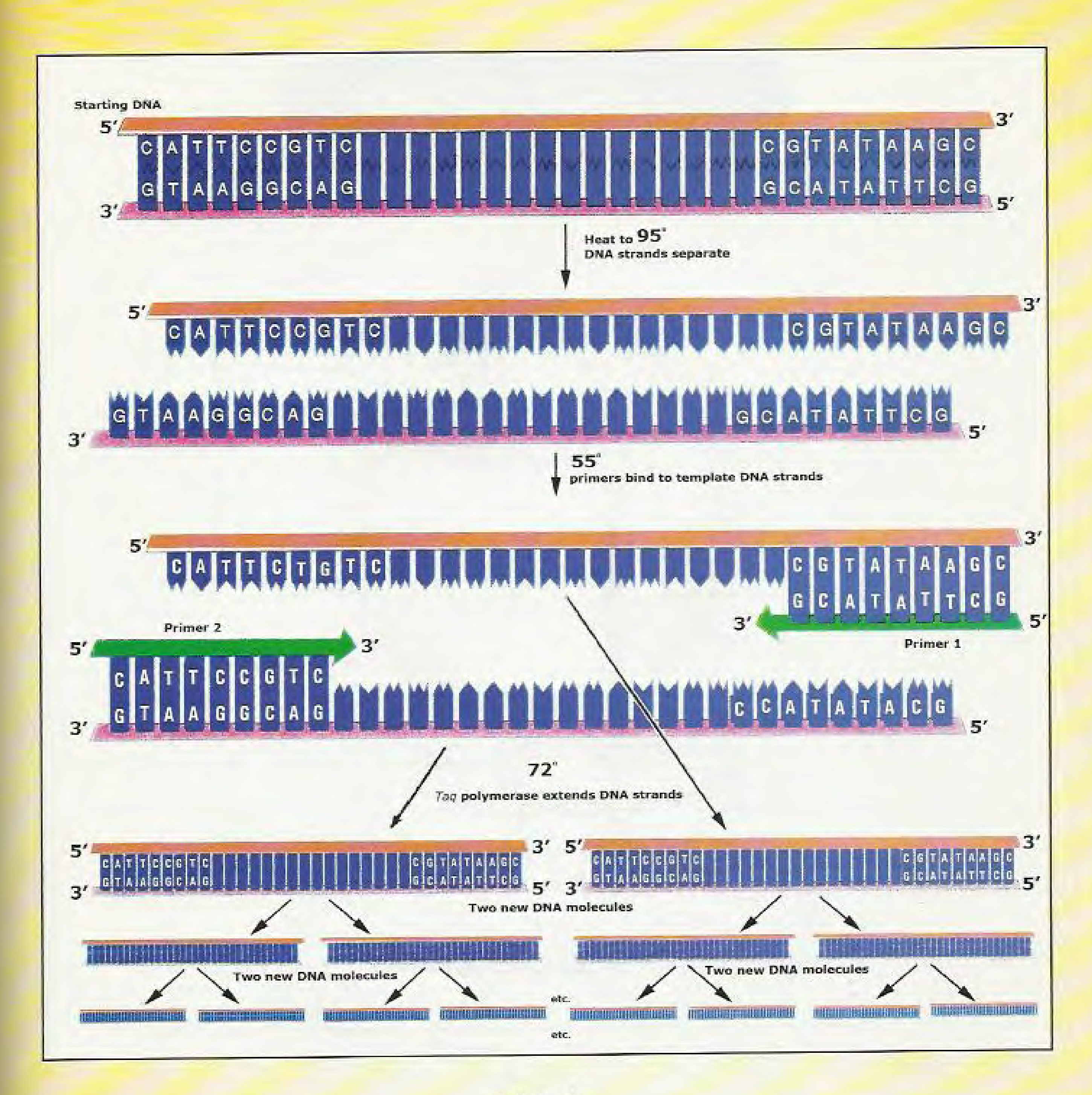


(شكل٧٧) جينوم الميتوكوندريا فى الإنسان:
يحتوى الجينوم على تتابعات تخص ١٣ مركبا
بروتينيا تكون المركبات التنفسية I, III, IV, V .
كذلك يحتوى الجينوم على جينات 16S, 12S تخص
22 t-RNAs أشير إلى كل منها بحرف واحد يدلل على
الحمض الأمينى. المنطقة المشار إليها D loop تحتوى
على منشأ تضاعف DNA وبروموتار النسخ.



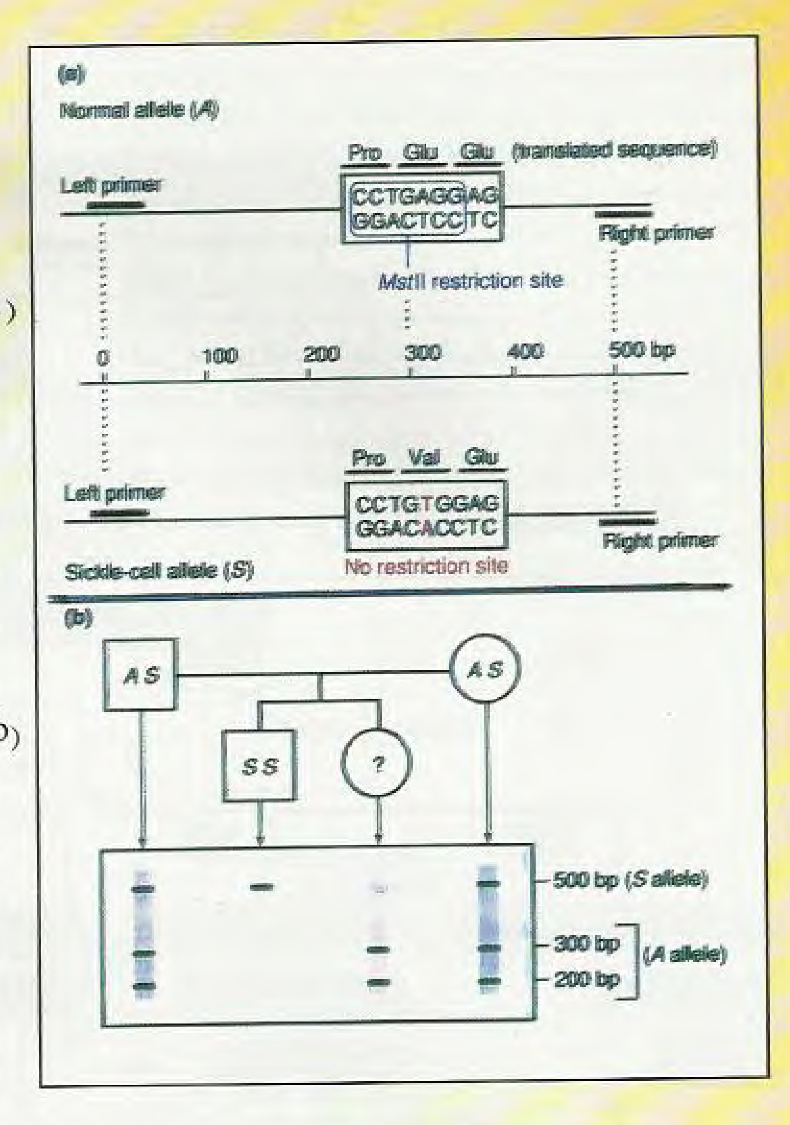
(شكل٧٩)

رسم يوضح المكونات الأساسية فى استخدام تقنية Flow Cytometry.



(شكل ٨١)

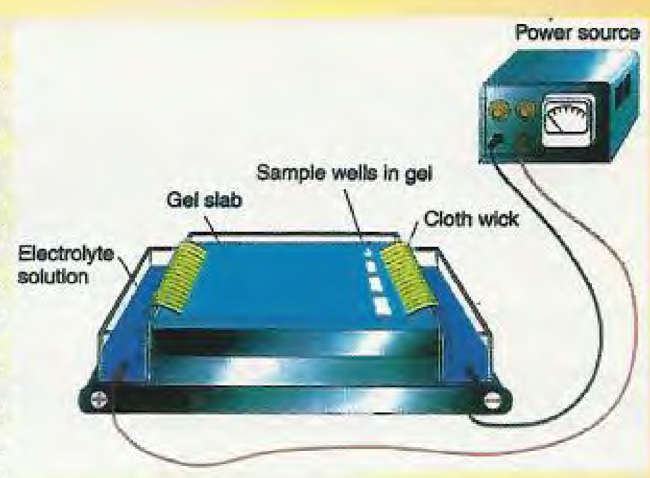
آليـة عمـل تقنية PCR لمضاعفة عدد جزيئات حمض DNA باسـتخدام جهاز Thermal Cycler . تصغير رسم الجزيئات دورة بعد دورة ليس حقيقيا ولكنه فقط لاستيعاب دورات الجزيئات الناتجة فى الحيز المتاح.



(شكل ٨٢)
استخدام تقنية PCR
وتقنية gel electrophoresis
فى تشخيص وجود مرض
الأنيميا المنجلية.

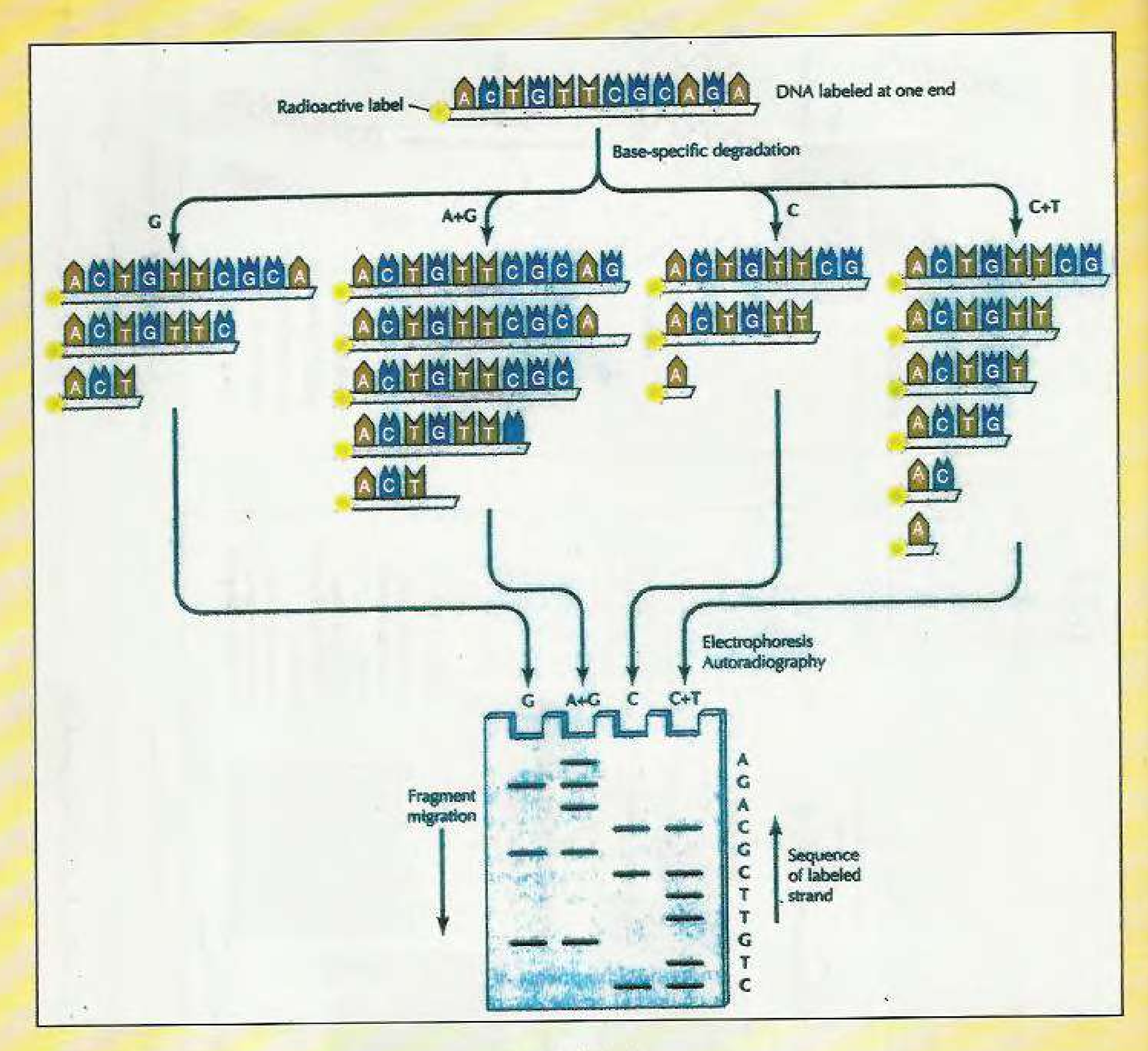
a) الرسم العلوى لتتابع النيوكليوتيدات فى الحالة السوية، وعندئذ يعمل إنزيم القصر وبذا تكون الأجزاء المضاعفة صغيرة الحجم. الرسم السفلى لتتابع النيوكليوتيدات فى الحالة المرضية، وعندئذ لن يعمل إنزيم القصر وبذا تكون الأجزاء المضاعفة من حمض DNA كبيرة الحجم.

b) خريطة عائلة لرجل وزوجته أنجبا طفلا مصابا بالمرض، والأم حامل فى طفلة غير معلوم حالتها المرضية. التفريد الكهربى فى الجيلاتين أوضح أن كلا من الأب والأم حامل لجين المرض (حيث له شريط band كبيرة الحجم 500bp تمثل الجين السليم، وشريطان 2 bands صغيرا الحجم 200bp & 300bp يمثلان جزئى الجين غير السوى) وبذا فكل منهما خليط فى الصفة المرضية ولا تظهر عليهما أعراض المرض. أما الطفل الأول فمادته الوراثية كلها لم تتقطع بإنزيم القصر وبالتالى تجمعت كلها وأنتجت band واحدة كبيرة الحجم 500bp. أما الجنين فقد أعطى شريطين 2 bands صغيرى الحجم فقط مما يدل على عدم احتوائه على مادة وراثية لم تقطع بإنزيم القصر وبالتالى فجيناته سليمة ويرمز له AA.



(شكل ٨٣) جهاز التفريد الكهربى على الجيلاتين gel electrophoresis : لوح الجيلاتين يوضع فى الإناء الداخلى. محلول الكتروليتى يوضع فى الإناءين الخارجى والداخلى. قطع ورقية تغمر لتصل ما بين السائل فى الإناءين. الطبق الخارجى يتصل عند أحد جوانبه بمصدر كهربى. تعمل حفر slots or wells فى لوح الجيلاتين ناحية القطب الكهربى السالب. توضع كل عينة من الحمض النووى DNA فى إحدى الحفر ثم يتم تشغيل التيار الكهربى. يعمل ذلك على تحريك قطع الحمض النووى داخل كل حفرة داخل الجيلاتين. طول المسافة التى تقطعها قطع الحمض النووى داخل لوح الجيلاتين تتناسب عكسيا مع حجم كل منها، يتم إظهار مواقع تجمعات قطع DNA عن طريق صبغ معين.

(شكل ٨٥أ) طريقة سانجر للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى الحمض النووى DNA.



(شكل ٨٥ ب)
طريقة ماكسام وجلبرت للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى الحمض النووى DNA.

Total cell DNA mixture of different double-stranded molecules

95° Denature

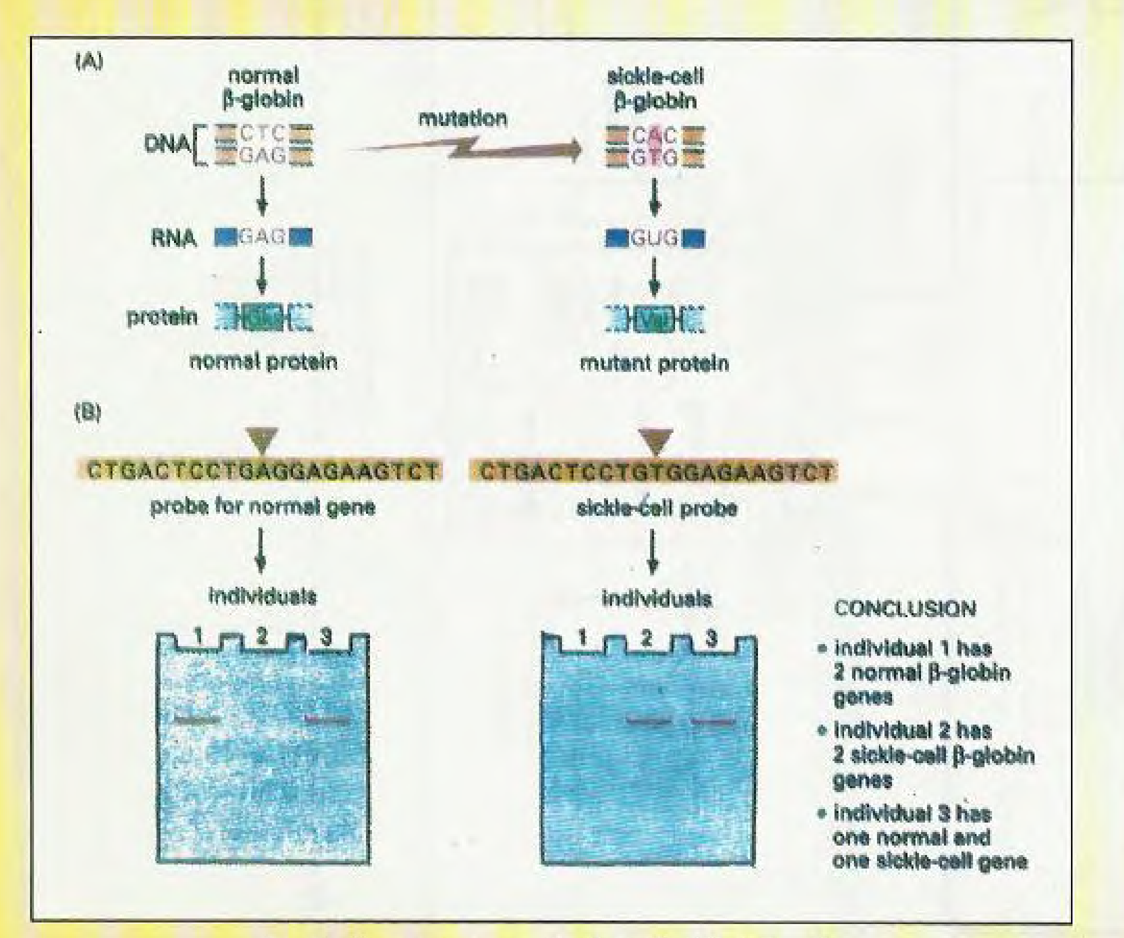
Strands separate

Add radioactive DNA probe complementary to specific cell DNA sequence

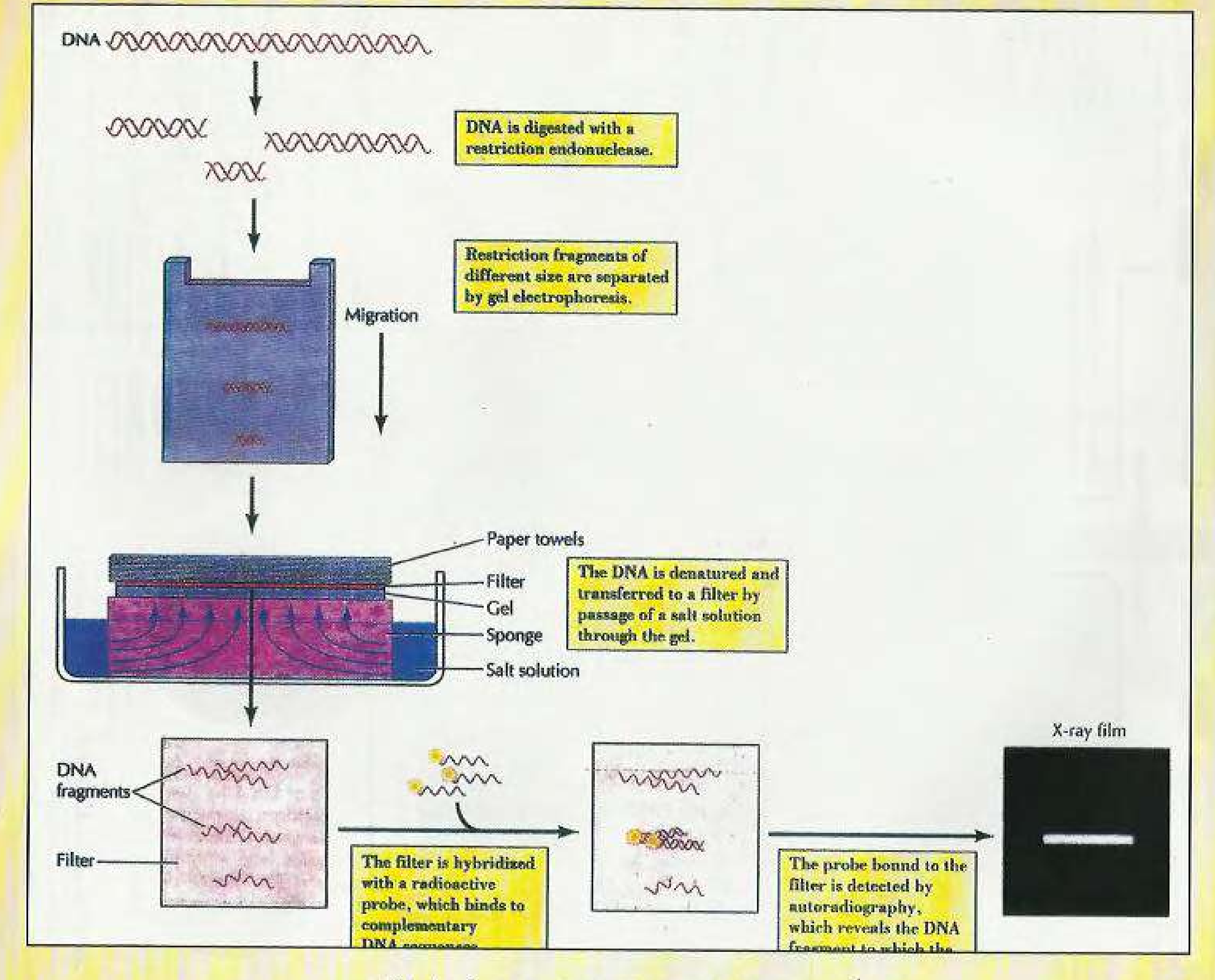
65° Renature

Radioactive probe hybridizes to complementary sequences in cell DNA

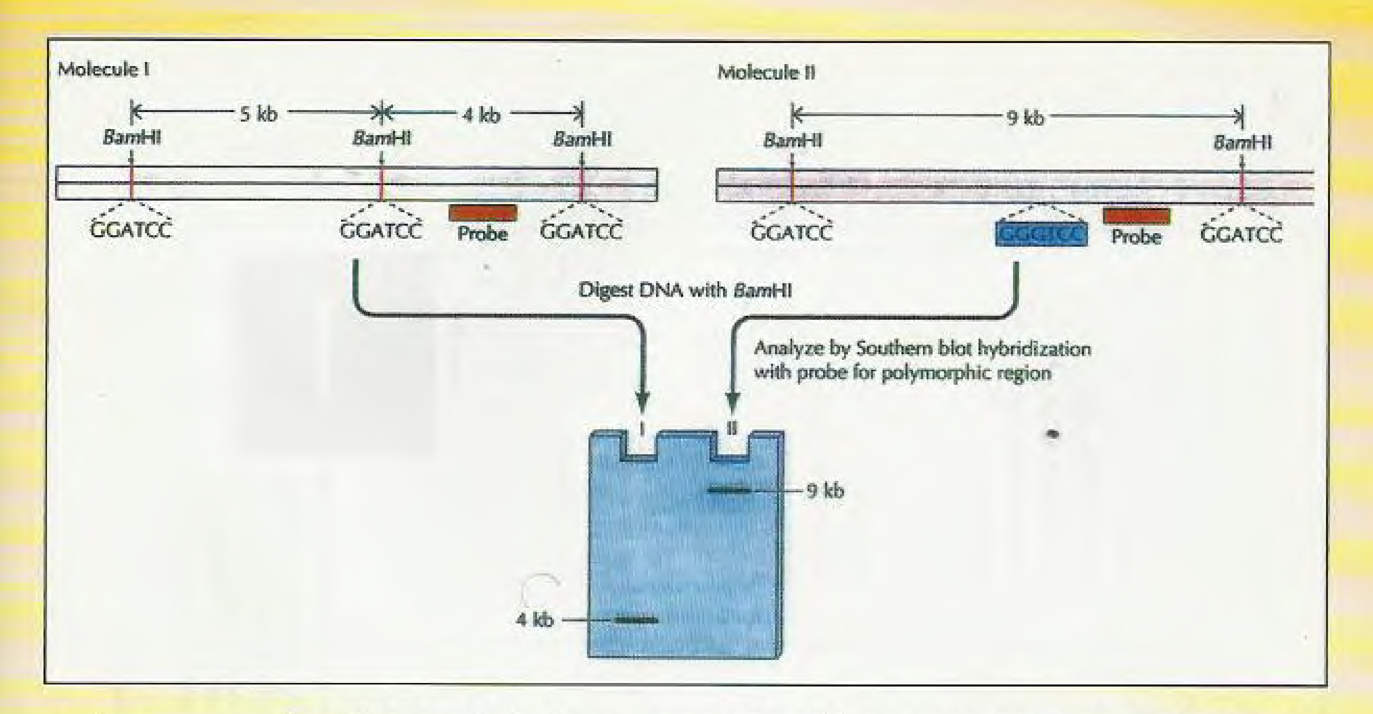
(شكل٨٦) يستخدم مجس مشع من الحمض النووى DNA للكشف عن تتابع معين من جزيئات الحمض (أنظر المتن).



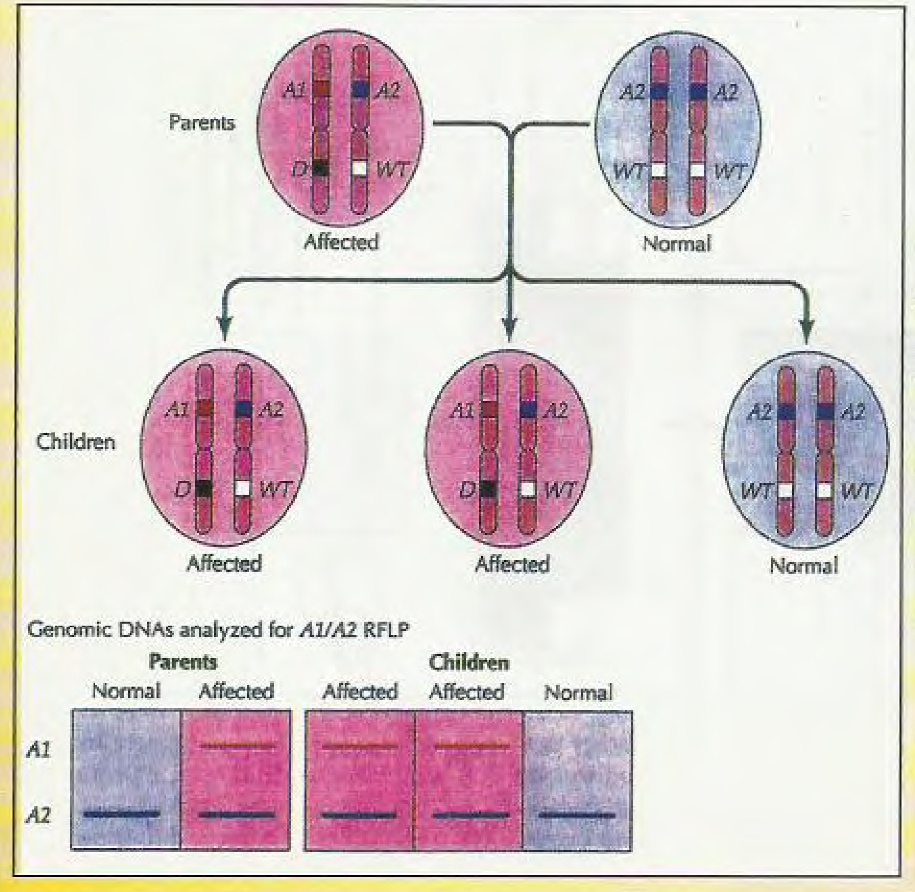
(شكل٨٧) الكشف عن وجود الطفرة المسببة للأنيميا المنجلية باستخدام المجسات والفصل الكهربى فى الجيلاتين (أنظر المتن).



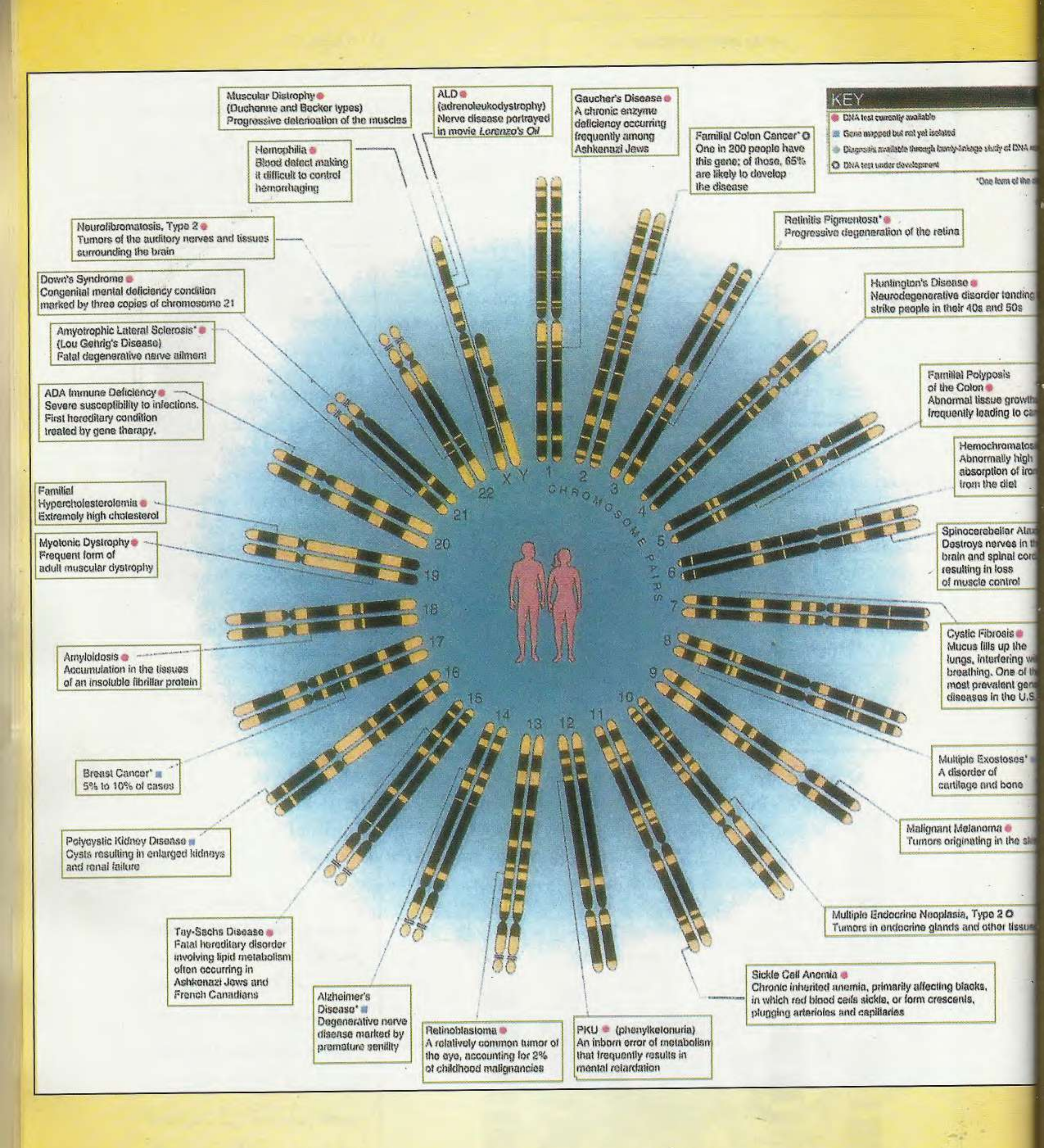
(شكل٨٨) تقنية (التقاط سزرن). أنظر المتن



(شــكل٩١) تقنية RELP. يمكن بها الكشف عن وجود طفرة باستخدام إنزيم قصر، ومجس Probe والفصــل الكهربى فى الجيلاتين. الطفرة فى جزىء DNA إلى اليمين تتمثل فى طفور «A» إلى «G»، مما جعل إنزيم القصر لا يعمل عند هذا الموقع.



(شــكل٩٢) مثــال لارتبــاط linkage جــين مــرض مــع موقع حــدوث RELP التفرقــة بــين الشــخص المريــض والشــخص الســوى تتضــح مــن التفريــد الكهربى على الجيلاتين.
فى هــذا المثــال يوجــد linkage بين A 1 and D (راجع المتن).



(شكل ٩٣) كروموسومات الإنسان موقعا عليها أهم الأمراض الوراثية التى تصيب الإنسان.

Cri du chat syndrome

Deletion

Normal 5 | Deleted 5

(شكل١٠٠)

إلى اليسار الكروموسوم رقم (٥) الطبيعى، إلى اليمين الكروموسوم رقم (٥) لشخص مصاب بالمرض الوراثى cri du chat syndrome.

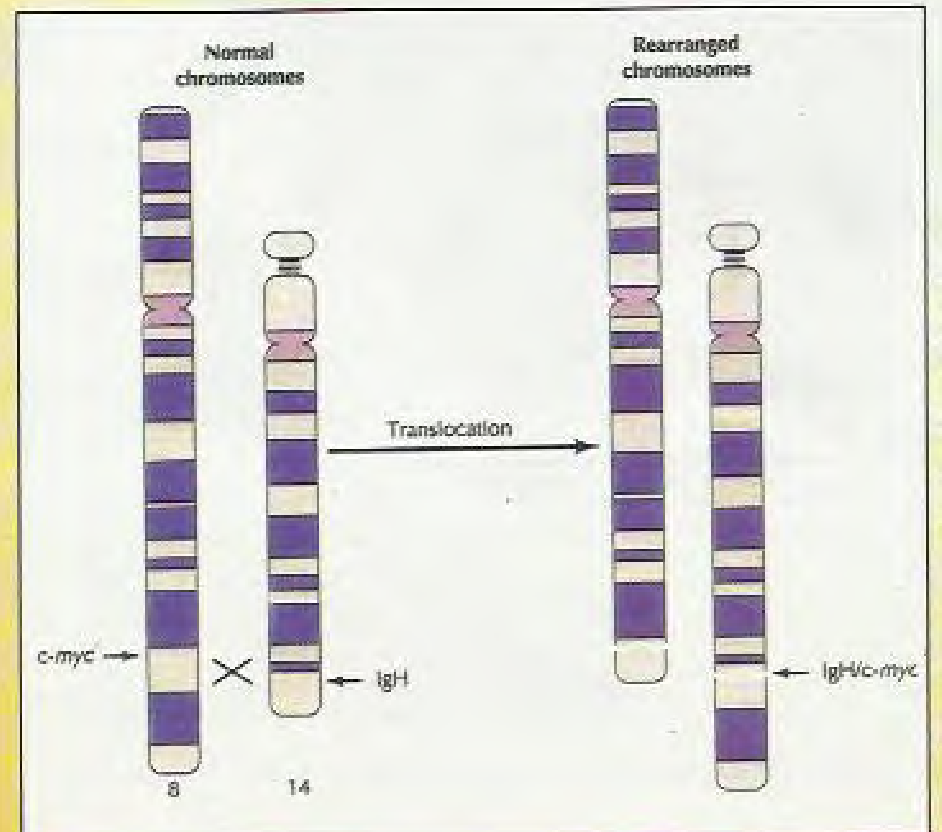
لاحظ أن طرف الذراع القصيرة مبتور Deleted.



(شكل١٠٢)

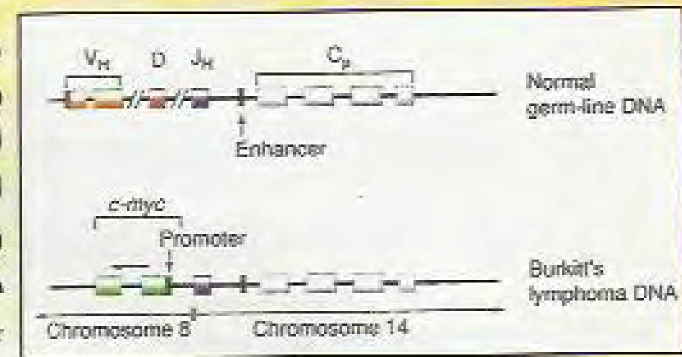
طفل مصاب بالمرض الوراثى

Burkitt lymphoma

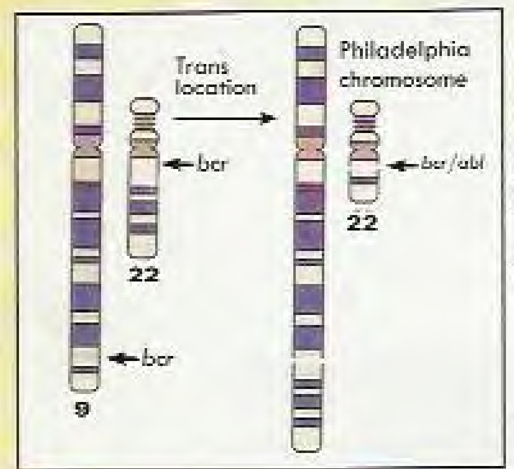


(شكل١٠٣)

انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٨) - والذى يحمل الجين المسرطن الأولى *c-myc* - وارتباطه بالكروموسوم رقم (١٤) عند موقع الجين المسئول عن السلسلة الطويلة فى الجسم المضاد antibody والتى يرمز لها (IgH). ويؤدى ذلك إلى أن الجين *c-myc* يصبح تعبيره غير سوى.



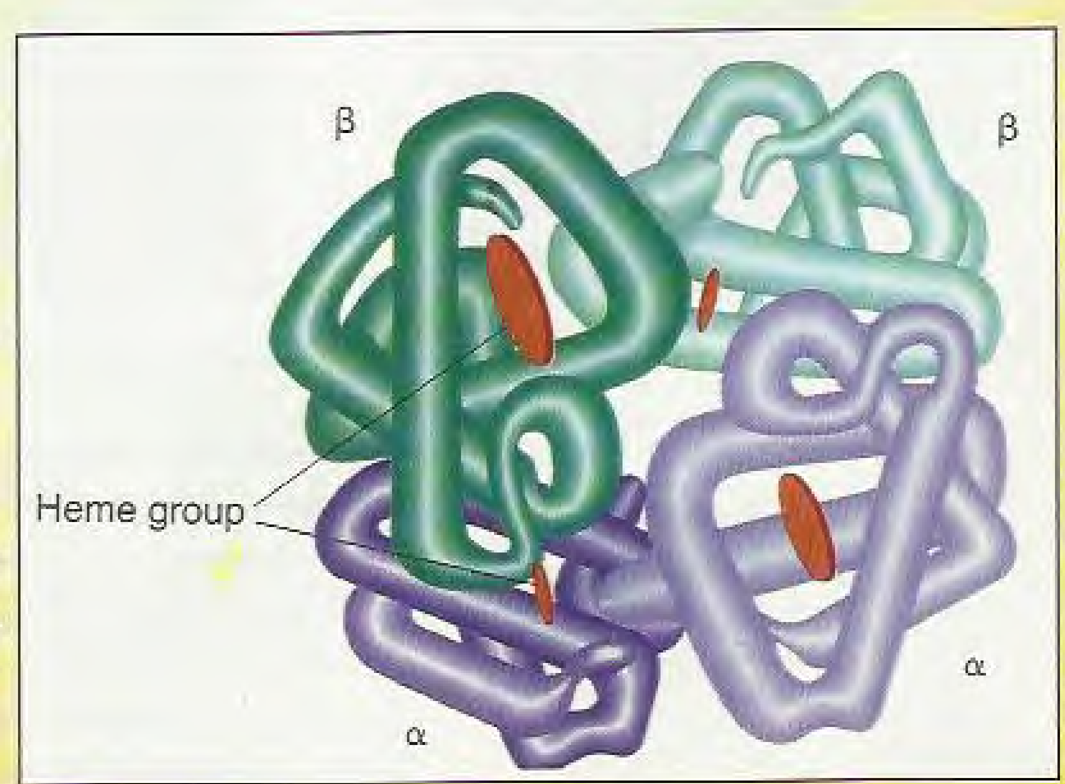
(شكل١٠٤) الرسم العلوى لجزء من الكروموسوم رقم ١٤: الرسم السفلى يبين الجين *c-myc* الخاص بالكروموسوم رقم (٨) وانتقاله بجانب المجموعة Cμ الخاصة بالكروموسوم رقم (١٤) وعندئذ يصبح الجين *c-myc* تحت تأثير enhancer مما يؤدى إلى إنتاج كمية كبيرة من البروتين *c-myc*.

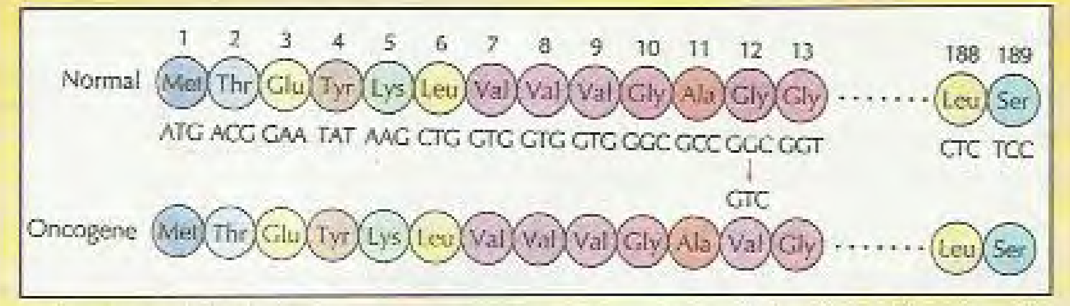


(شكل١٠٥) انتقال الجين المسرطن *abl* من الكروموسوم رقم (٩) إلى الكروموسوم رقم (٢٢) ليكون ما يعرف باسم «كروموسوم فيلاديلفيا» المرتبط بحالة سرطان الدم المعروفة باسم Chronic myelogenous leukemia. لاحظ أن الجزء المنقول يرتبط بالكروموسوم رقم (٢٢) فى وسط الجين *bcr*.

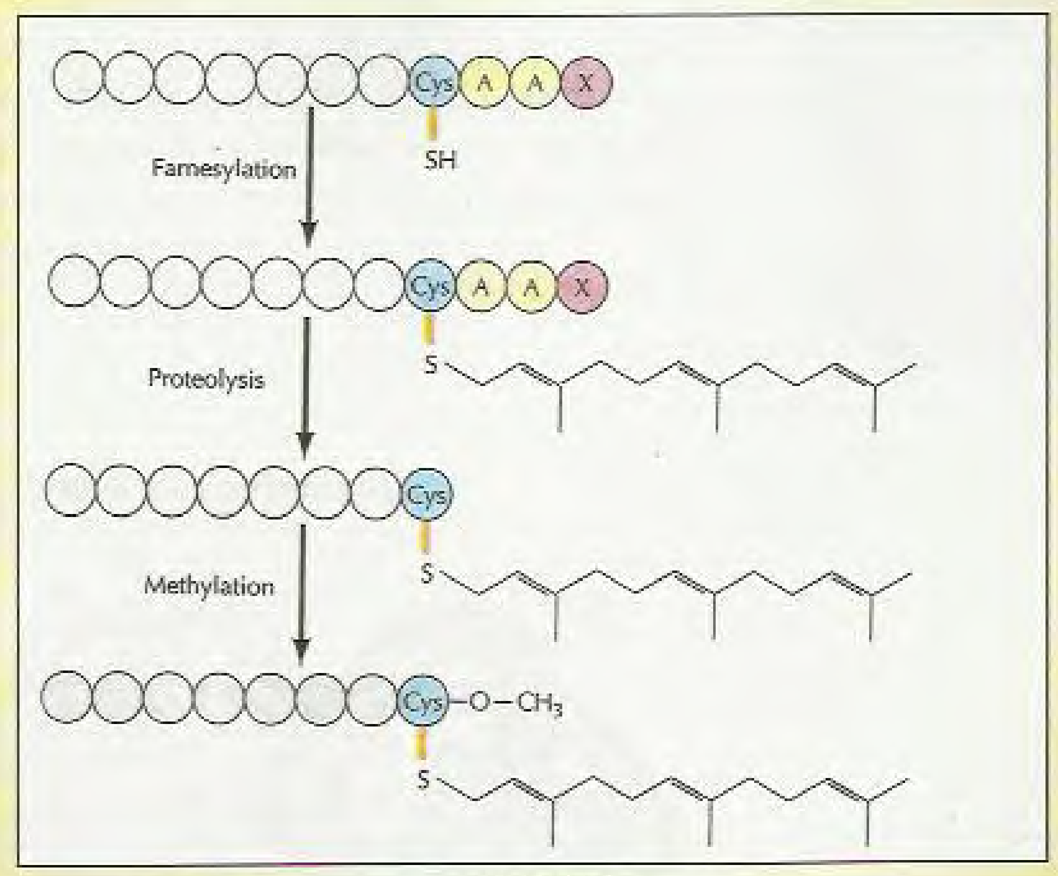


(شكل١٠٧) جزىء الهيموجلوبين يتكون من أربع سلاسل من الأحماض الأمينية (اثنتان ألفا واثنتان بيتا) بالإضافة إلى أربع مجموعات حديد (هيم).





(شكل١٠٩) تكون الجين المسرطن *ras* الذي يسبب سرطان المثانة عن طريق طفرة نقطية حولت الشفرة رقم (١٢) من GGG إلى GTC ، وبالتالي وضع الحمض الأميني «فالين» بدلا من الحمض الأميني جليسين.



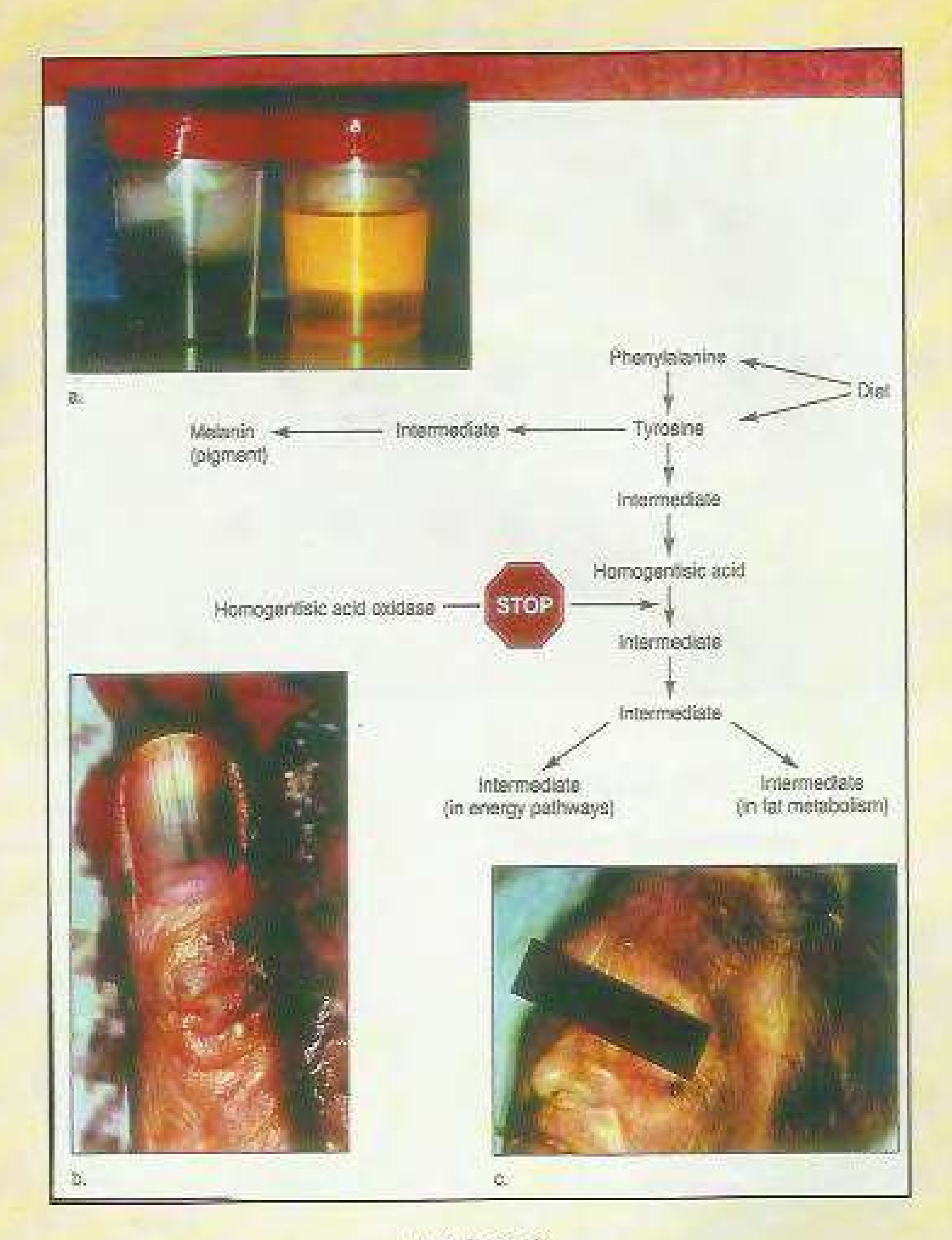
(شكل١١٠)

Prenylation (أي إضافة دهون معينة تحتوي على prenyl groups) للسستين عند الطرف C-terminal. يتم ذلك وفقا للخطوات الآتية:

(أ) يتصل السستين بحمضين aliphatic (A)(A) يتبعهما حمض أميني ثالث (A)، فيضاف مجموعة farensyl تتكون من ١٥ ذرة كربون.

(ب) تزال الأحماض الأمينية الثلاثة سالفة الذكر فيصبح السستين عند C-terminus.

(جـ) تضاف مجموعة مثيل للسستين.



(شكل١١٢)

حالة alkaptonuria التى تنشأ عن نقص إنزيم Homogentisic acid oxidase الضرورى للتحولات الغذائية للحمض الأمينى Tyrosine. (أنظر المتن).

Edward
Duke of Kent
(1767–1820)

Victoria
Princess of Saxe-Coburg
(1786–1861)

Queen Victoria
of England
(1819–1901)

Leopold
Duke of Albany
(1853–1884)

(No affected
descendants)

Victoria
(1840–1901)

Emperor Frederick III
of Germany (1831–1888)

Beatrice
(1857–1944)

Alice
(1843–1878)

King Edward VII of England
(1841–1910)†

Alix (Alexandra)
(1872–1918)

Tsar Nicholas II of Russia
(1868–1918)

Victoria
(1887–1969)

King Alfonso XIII
of Spain
(1886–1941)

Olga
(1895–1918)

Marie
(1899–1918)

Alexis
(1904–1918)

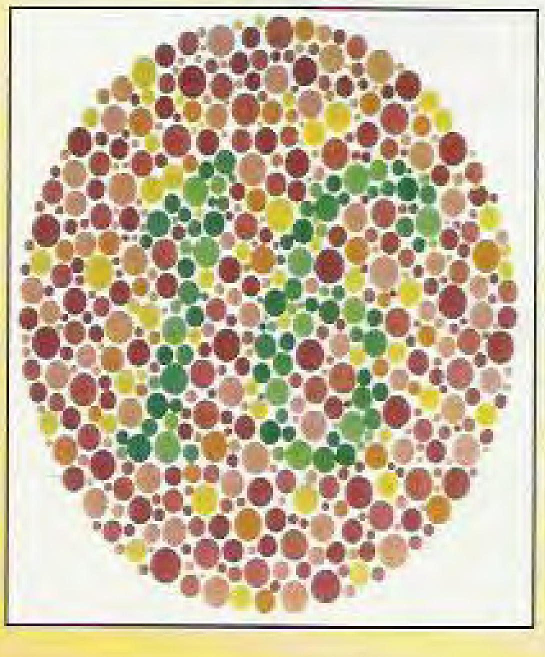
Tatiana
(1897–1918)

Anastasia
(1901–1918)

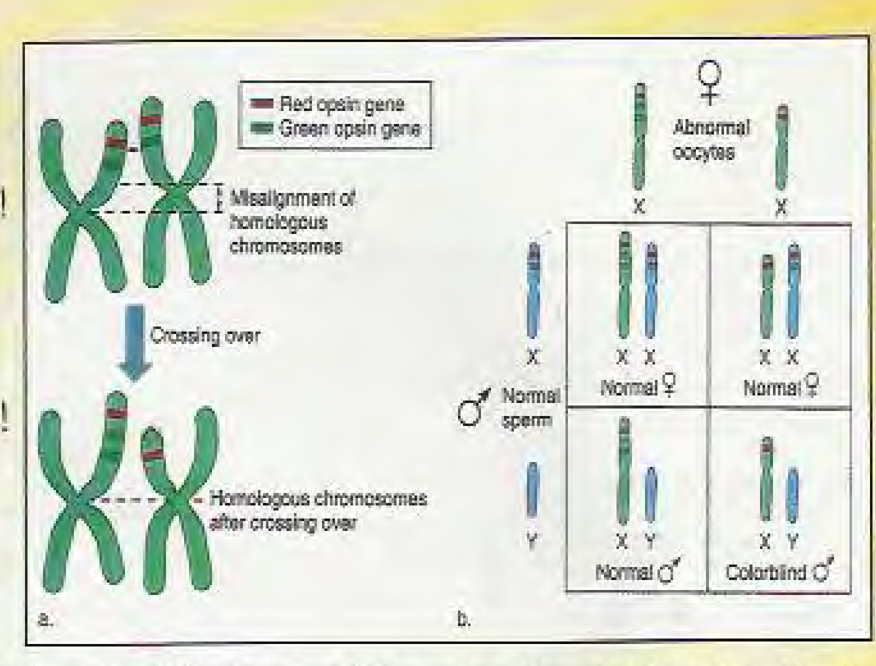
†(Descendants include present
British royal family)

Noncarrier female
Carrier (heterozygous) female
Possible carrier female
Normal male
Affected male

(شكل ١٢٣)
توريث مرض الهيموفيليا
فى نسل فيكتوريا
ملكة انجلترا (١٨١٩ - ١٩٠١)



(شكل ١٢٥)
المصابون
بعمى الألوان
لا يمكنهم
تمييز الرقم 16
الذى تكونه
البقع الخضراء



(شكل ١٢٦)

آلية توريث عمى الألوان

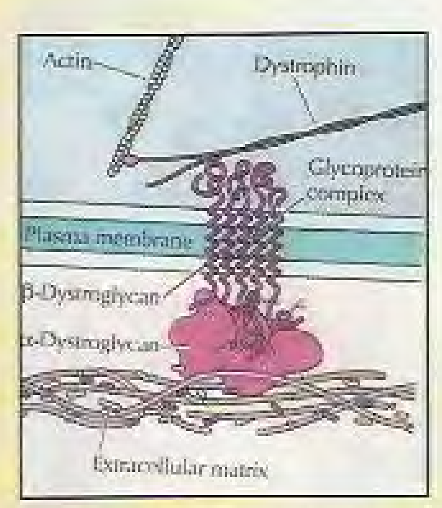
إلى اليسار فوق: الكروموسومان (X) قبيل حدوث التصالب والعبور وهما هنا متجاوران ولكن فى تقابل غير منضبط.

إلى اليسار تحت: الكروموسومان بعد حدوث التصالب والعبور ونتج عن عدم انضباط تقابلهما تبادل غير متساو بين الكروماتيدين الداخليين.

خارج المستطيل الداخلى يشاهد احتمالين لبويضات الأنثى واحتمالين للحيوانات المنوية.
داخل المستطيل الداخلى نشاهد الاحتمالات الأربعة للنسل الناتج عن التزاوج.



(شكل ١٢٧) توريث مرض Icthyosis، وهو صفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم (X) يشاهد فى هذا الشكل ساق مصابة بالمرض، كما تشاهد خريطة عائلة من ثلاثة أجيال توضح آلية توريث المرض وإصابة رجل وحفيده بالمرض.



(شكل ١٢٨) بروتين الدستروفين يربط بين خيوط الهيكل الخلوى فى سيتوبلازم الليفة العضلية والجليكوبروتين العابر للغشاء الخلوى والذى يرتبط مع مكونات خارج الليفة العضلية.

(1) Effect of (CGG) repeat number

$(CGG)_{<50}$

5' 3' 5' 3'

Wild-type alleles

$(CGG)_{50-200}$

5' 3' 5' 3'

Premutation alleles

$(CGG)_{>200}$

5' 3' 5' 3'

Disease-causing alleles

(2) A fragile X pedigree

22/29 82 29/80

22/83 22/90 ~500

>200 >200

Unaffected

Affected

Heterozygous or hemizygous for premutation allele

(شكل ١٣١)

ارتباط حالة الكروموسوم X الهش مع زيادة عدد تكرارات الثلاثية CGG فى المادة الوراثية عند طرف الكروموسوم، حيث يكون عدد التكرارات فى الحالة السوية اقل من (٥٠)، بينما يزيد العدد عن (٢٠٠) فى الحالة المرضية وقد يصل إلى (٤٠٠٠). وفى حالة أن يتراوح العدد بين ٥٠ - ٢٠٠ توصف الحالة بأنها وسطية أو (قبل طفرية Premutation). فى خريطة الأنساب يلاحظ أن المصابين بالحالة المرضية تكون أمهاتهم لديهن حالة قبل طفرية.



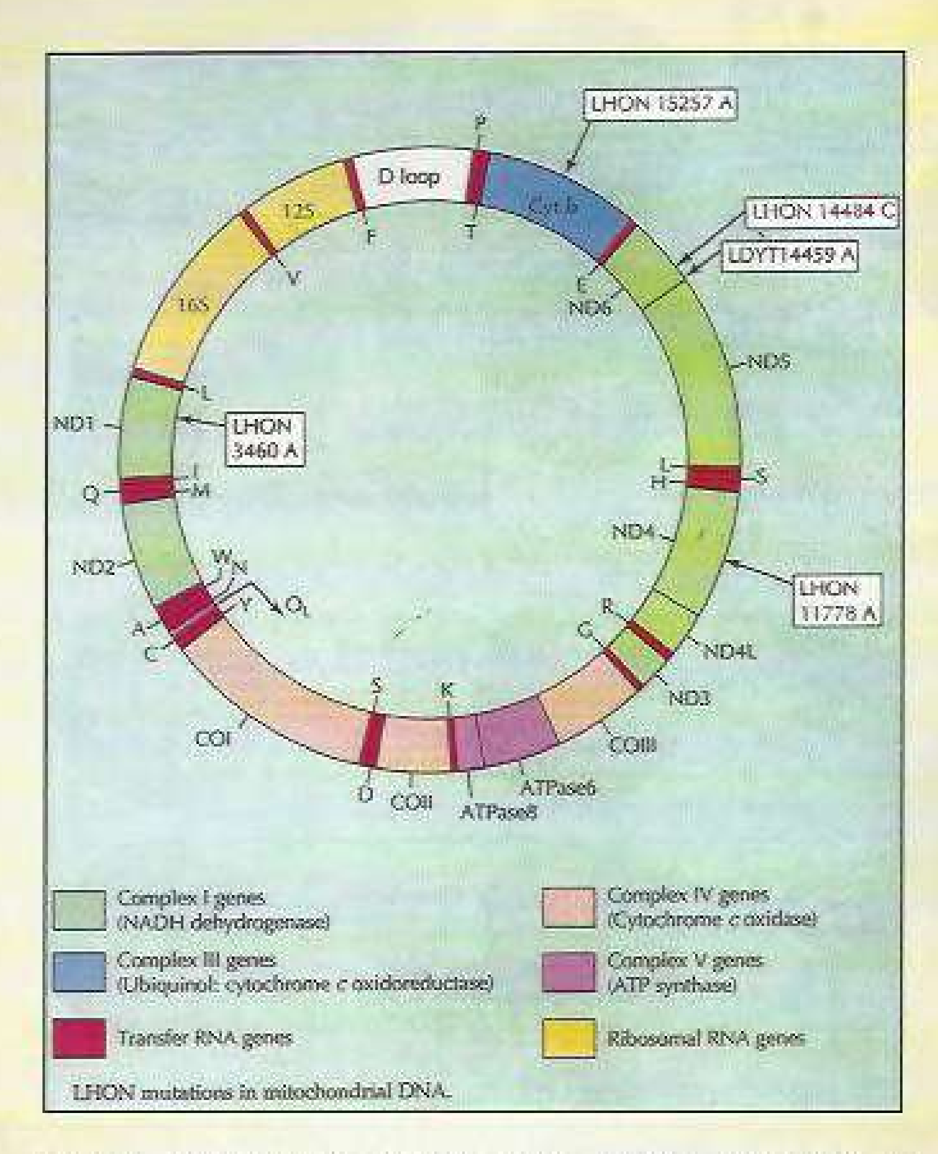
(شكل ١٣٢)

طفل مصاب بالمرض الوراثى Xeroderma Pigmentosum لاحظ أن المنطقة غير المعرضة لأشعة الشمس والواقعة أسفل الذقن تكون الإصابة بها محدودة أو غير موجودة.



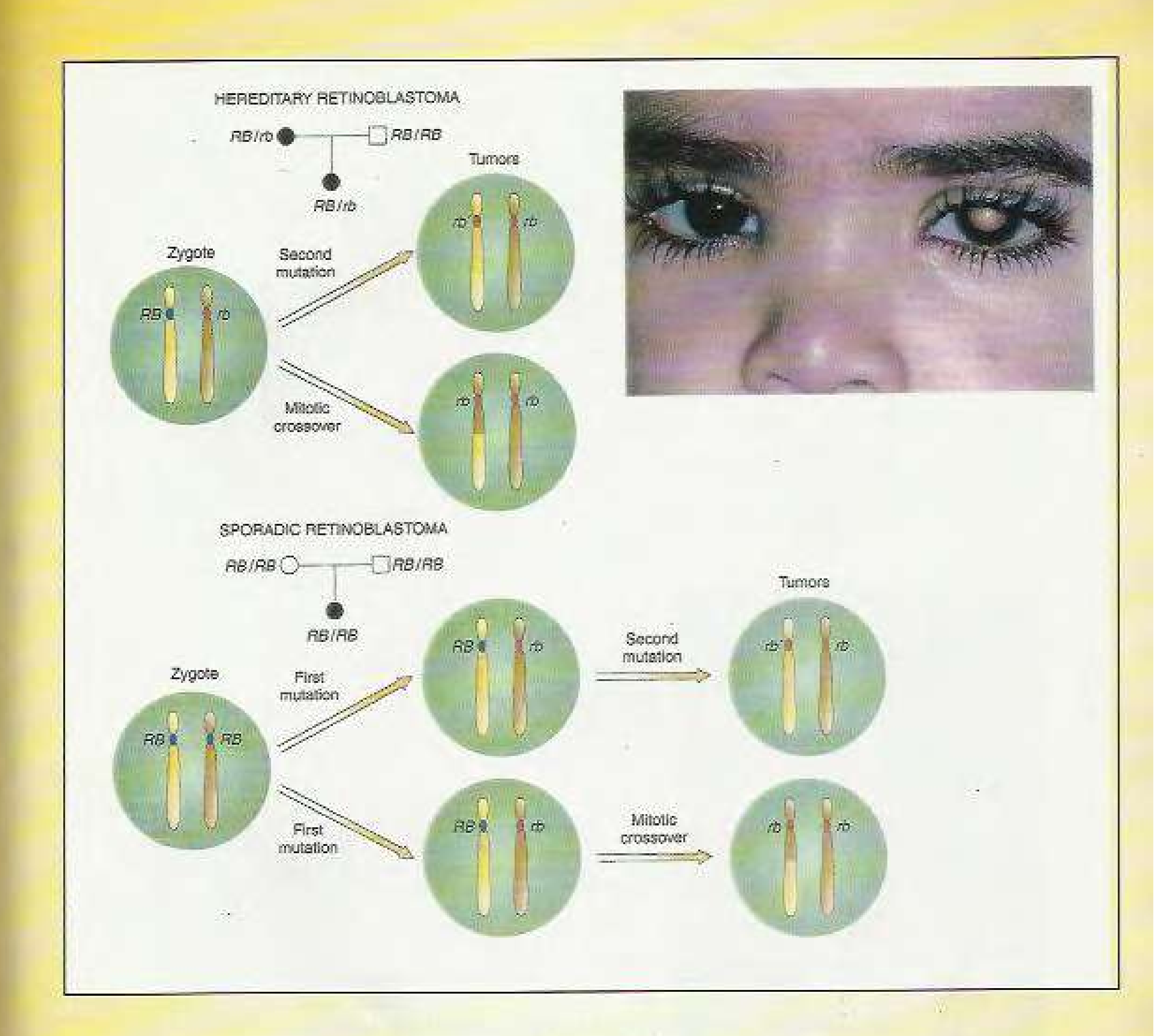
(شكل ١٣٣)

طفل مصاب بالمرض الوراثى Trichothiodystrophy



LHON mutations in mitochondrial DNA.

(شكل ١٣٤) رسم للحمض النووى DNA فى واحدة من الميتوكوندريا موضحا عليه الطفرات التى تسبب مرض LHON (راجع المتن).

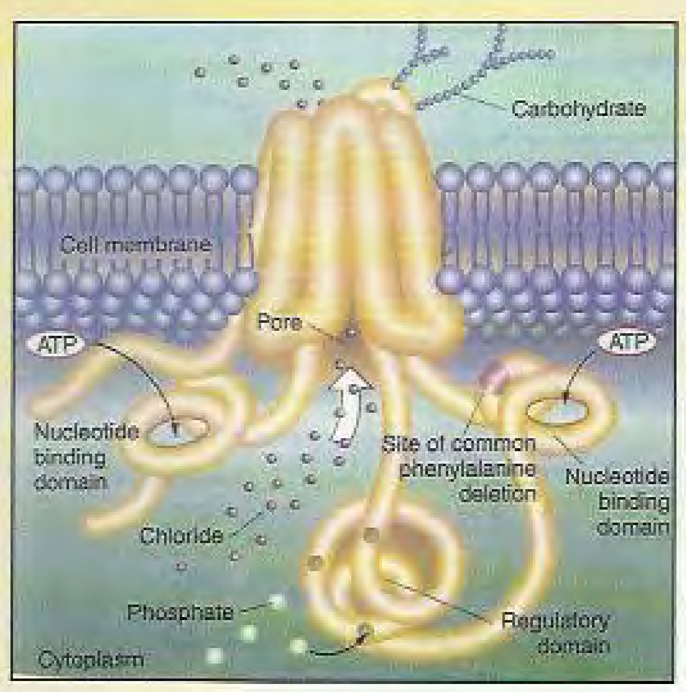


(شكل١٣٦)

مرض Retinoblastoma : الشكل يوضح صورة وجه طفل احدى عينيه مصابة بسرطان الشبكية فى الرسم الموضح لآلية توريث المرض تم الرمز للجين المريض *rb* وللجين السليم *RB* (أنظر المتن).

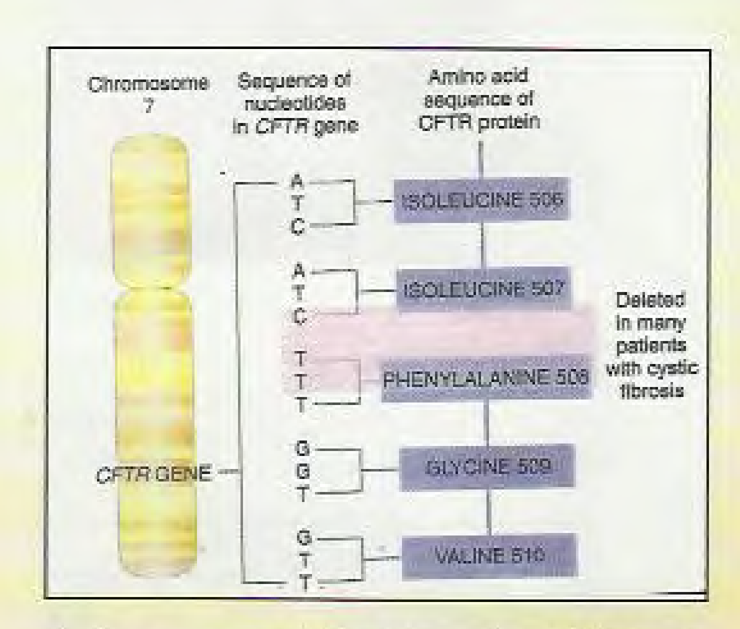
(شكل ١٣٧)

مرض Retinoblastoma: فى حالة الإصابة يحدث بتر deletion فى الكروموسوم رقم (١٣) فى الموقع 13q14.

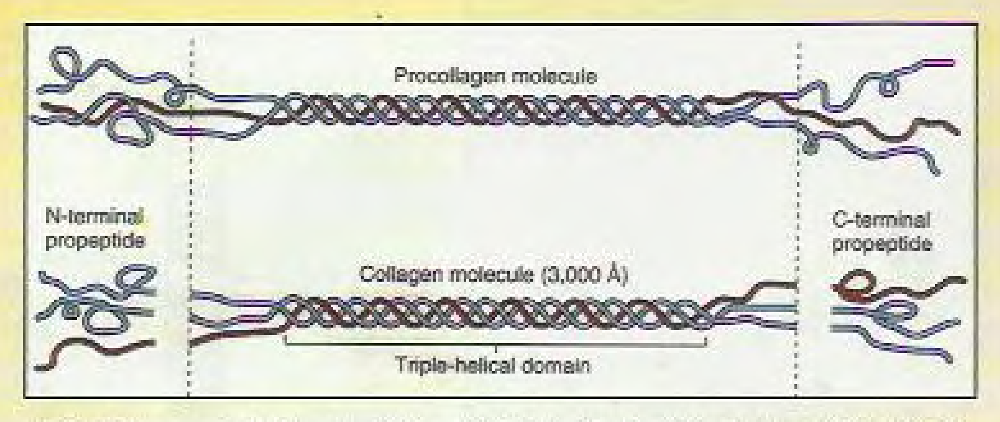


(شكل ١٣٨)

البروتين المكون لممر الكلور فى الغشاء الخلوى والذى يسمح فى حالته السوية بمرور الكلور إلى خارج الخلية.



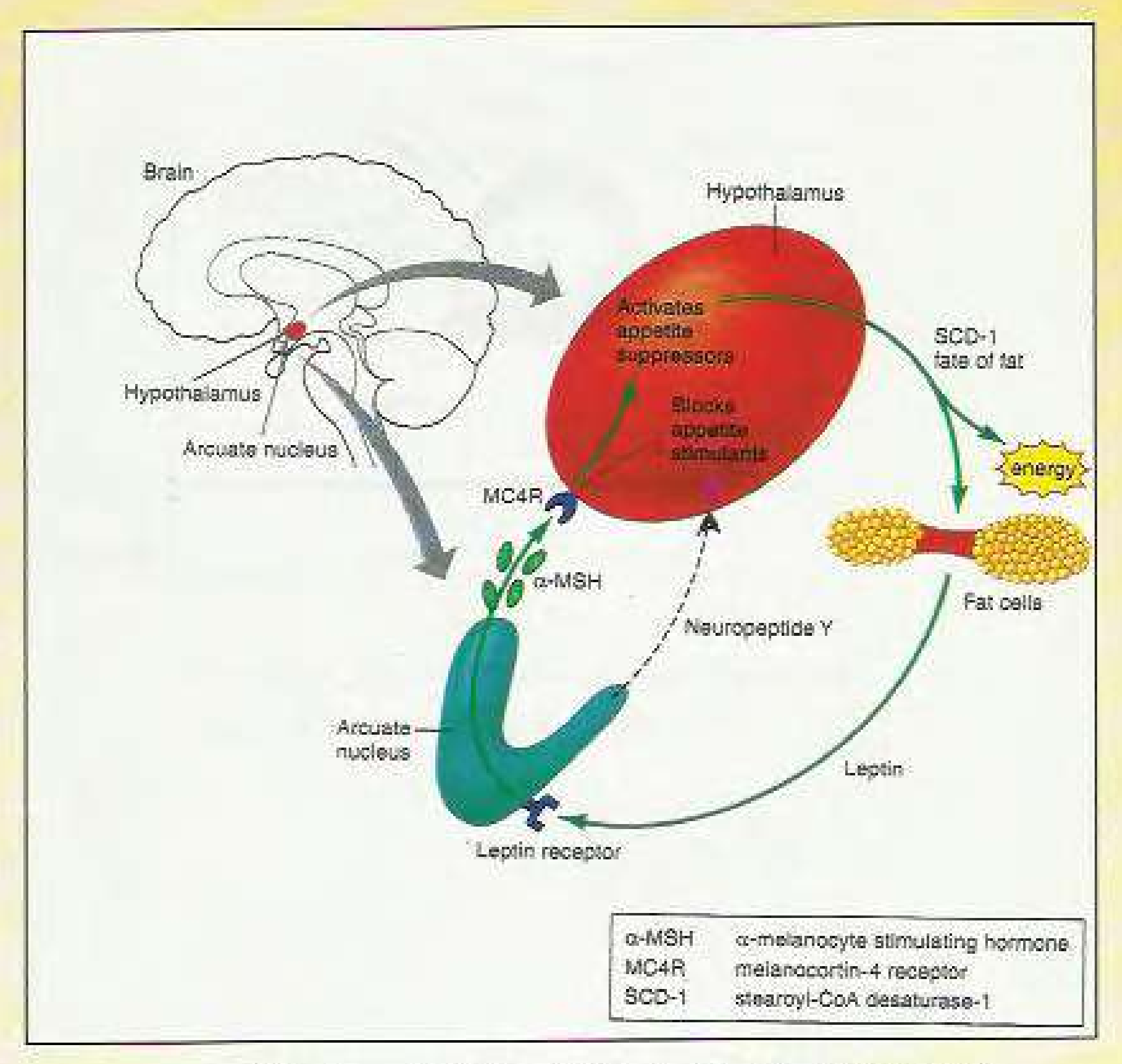
(شكل ١٣٩) بتر deletion فى الكروموسوم رقم (٧) يؤدى إلى اضطراب فى الشفرات الوراثية، ويستتبع ذلك فقد للحمض الأمينى Phenylalanine من سلسلة الأحماض الأمينية المكونة للبروتين.



(شكل ١٤٣) جين البروتوكولاجين ($\alpha 1$) يخلق سلسلتين من عديد الببتيد (باللون الأزرق في الرسم) وجين البروكولاجين ($\alpha 2$) يخلق السلسلة الثالثة (باللون الأحمر في الرسم). تحويل البروكولاجين إلى كولاجين - يقوم بالوظيفة المطلوبة - يقتضي بتر الأطراف (أنظر المتن).



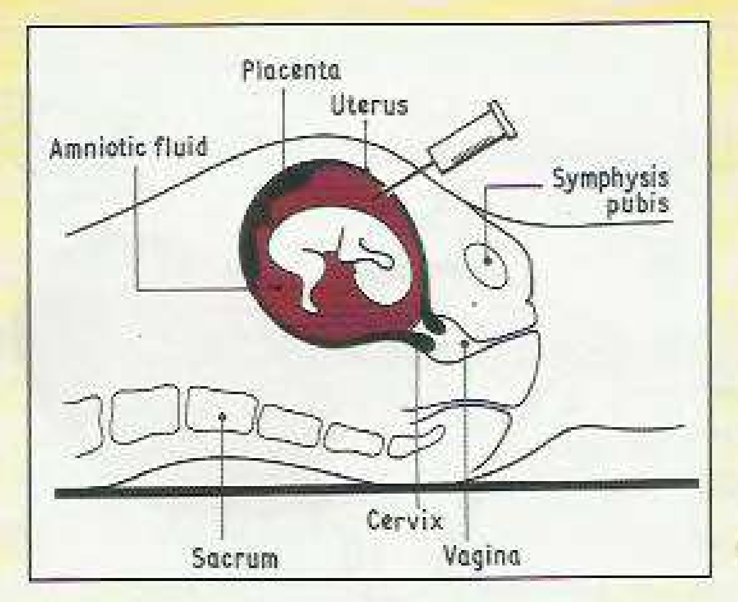
(شكل ١٤٤) طفل مصاب بالعرض الوراثي Ehlers-Danlos-syndrome حيث تتسبب طفرة عدم (اقتطاع أطراف جزيئات البروكولاجين trimming of the procollagen) في أن يصبح الجلد قابلا للإمتداد بشكل كبير كما يتضح من الصورة.



(شكل١٤٨) آلية تحكم الجينات فى وزن الجسم (راجع المتن).

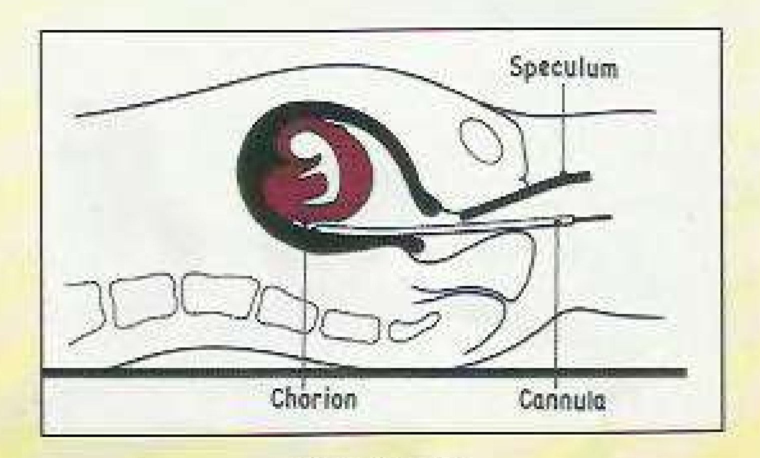


(شكل١٤٩) طفلان مصابان بالشيخوخة المبكرة يعرفان باسم Luciano brothers



(شكل١٥٢)

أخذ عينة من السائل الأمنيوتي المحيط بالجنين عن طريق حقنة فى جدار بطن الأم Amniocentesis.



(شكل١٥٢)

أخذ عينة من غشاء الكوريون المحيط بالجنين وهو فى فترة مبكرة Chorionic Villus Sampling.